LO SPERIMENTALE

ARCHIVIO DI BIOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA

LO SPERIMENTALE

ARCHIVIO DI BIOLOGIA NORMALE E PATOLOGICA

(ORGANO DELL'ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA)

Anno LVIII

FIRENZE
SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA
33 — Via San Gallo — 33

1904

Clinica Chirurgica della R. Università di Genova, diretta dal Prof. **G. F. Novaro.**

SUL CARCINOMA DELLE GLANDOLE SUDORIPARE

RICERCHE

DEL

DOTT. GUSTAVO LUSENA

Assistente e libero docente.

Per quanto abbia eseguite pazienti ricerche bibliografiche in proposito, non mi è riuscito di trovare una trattazione sistematica, completa, sul decorso clinico e sul reperto anatomo-patologico dei carcinomi delle glandole sudoripare. Anzi, chi scorra i vari trattati, anche modernissimi, di anatomia patologica, di chirurgia e di dermatologia troverà a questo proposito delle lacune sconfortanti, le quali unicamente sono dovute alla rarità di queste neoformazioni.

Esiste è vero una serie di tumori epiteliali della pelle, non molto numerosi, i quali hanno struttura glandolare più o meno tipica e che comunemente sono denominati adenomi sudoripari. Ma i casi sicuri, ben descritti, di tumori epiteliali coi caratteri clinici ed anatomici del carcinoma sono pochissimi e pochissimo noti.

Durante l' anno accademico 1902-1903 è stato osservato nella nostra Clinica chirurgica un caso di tale raro neoplasma, che io ho potuto seguire e studiare. È stato appunto lo studio di questo caso, di cui dirò in modo dettagliato in seguito, che mi ha spinto a raccogliere quanto è noto nella letteratura sui tumori epiteliali delle glandole sudoripare e nel far ciò ho dovuto esaminare la letteratura speciale degli adenomi, fra i quali secondo me furono descritti forse anche

alcuni carcinomi. In ogni modo ritengo interessante ed utile esporre quanto in proposito ai tumori delle glandole sudoripare si conosce, senza pretendere di aver in modo completo raccolti tutti i casi di semplici adenomi sudoripari finora descritti.

Quando ancora i mezzi di tecnica istologica erano imperfetti ed inesatte le interpretazioni dei repertì microscopici, si descrivevano neoplasie cutanee, che venivano ritenute d'origine dalle glandole sudoripare. Si trattava, per la maggior parte, di tumoretti unici o multipli, più o meno rilevati sul livello della cute normale, non ulcerati, non dolenti, di accrescimento più o meno rapido e costituiti di tubuli ramificati ed anastomizzati. Siffatti tumori erano di colorito rosso più o meno cupo e per la sede loro e per il decorso, per i caratteri descrittivi clinici e microscopici non possono ritenersi per neoplasmi sudoripari, sibbene per veri angiomi teleangectasici. Ed appunto per tali li intende *Virchow*.

Per citare solo alcuni di questi casi dirò di quelli di *Führer* e di *Lotzbeck*.

Führer descrisse dei tumoretti multipli arrossati, che si erano andati sviluppando verso il vertice e la regione occipitale del cuoio capelluto di un bambino di 6 mesi. Questi tumoretti erano poco più grossi di un pisello ed il più voluminoso presentava segni di flogosi circostante. L'esame microscopico di questi tumori, estirpati nella Clinica di *Langenbeck*, dimostrò che erano costituiti di tubuli ripieni di un contenuto cellulare. *Lotzbeck* descrisse un tumore della guancia, che si iniziò subito dopo la nascita ad una bambina e che appariva dapprincipio come una macchia rossa; rapidamente in quel punto comparve un tumoretto che si fece più grosso e sporgente da raggiungere il volume e la forma di un mezzo uovo di pollo. Il tumoretto arrossato non era ulcerato, era compreso nella pelle ed era indoloro. Al microscopio si mostrò uniformemente costituito di tubuli cilindrici, a decorso vario, con dilatazioni e strozzamenti lungo il decorso. Nell'interno di questi tubuli rivestiti di epitelio si osservò un contenuto cellulare.

Ha poi un valore storico l'osservazione di *Remak*, il quale, esaminando molti tumori epiteliali della pelle, ammise che alcuni costituiti di tubi pieni anastomizzati e che si approfondivano, fossero probabilmente originati dalle glandole sudoripare. Siccome questo reperto fu osservato da altri sull'inizio delle nostre conoscenze sull'istogenesi dei tumori epiteliali maligni della pelle, quando le cognizioni nostre sui veri epiteliomi d'origine dall'epitelio di rivestimento erano scarsissime, così è probabile che questi epiteliomi, generalmente privi di elementi neoplastici profondi corneificati, venissero presi per neoplasmi d'origine dalle glandole sudoripare. In questo stesso senso io credo si possano interpretare alcuni casi di *Verneuil*, di *Humbert*, di *Jourdan*, di *Gambier*, di *Rigaud*, ecc. Ad interpretarli così mi sostiene la constatazione di tali autori, che cioè molto spesso la presenza di questi neoplasmi sudoripari si trova contemporanea al cancroide, in modo che coesiste un cancroide con neoplasma glandolare d'origine sudoriparo. È invece noto che non raramente si osservano epiteliomi cutanei, in cui negli strati più superficiali si può avere una formazione di perle, che assumono tutti i caratteri di perle epidermoidali, corneificate e con zaffi ampi, anastomizzati, di cellule voluminose spinose e coi caratteri del cancroide, mentre profondamente il neoplasma è costituito prevalentemente di tubuli pieni cilindrici, a volte sottili, ramificati, anastomizzati con o senza formazioni concentriche, le quali non si corneificano. Io ho osservato e conservo preparati di siffatti tumori, che a differenza dei veri cancroidi, facilmente danno luogo a metastasi.

Piuttosto è da chiedersi se nei cancroidi o nei veri epiteliomi cutanei, d'origine dall'epitelio di rivestimento, non possano alla neoformazione epiteliale profonda contribuire gli epiteli glandolari dei tubuli secretori ed escretori sudoripari. Affermano questa possibilità *Verneuil*, *Thiersch*, *Ranvier* e *Cornil*, *Demouchy*, *Waldeyer* ecc. Che di recente si sia data una dimostrazione sicura di questa compartecipazione delle glandole sudoripare alla genesi del cancroide o dell'epitelioma a me non consta, nè io posso dire di avere una tale

compartecipazione mai osservata. Ricordo ancora che i vari trattatisti anche recenti di anatomia patologica o non l'ammettono o l'ammettono senza però averla verificata sicuramente. Ed aggiungo che giustamente *Ménétrier* osserva che nei tumori epiteliali della cute tutto all'intorno i tessuti sono alterati, vi è ispessimento dello strato malpighiano, ipertrofia dei follicoli piliferi, delle glandole sebacee e delle glandole sudoripare, per modo che una semplice ipertrofia glandolare nei pressi di un epitelioma cutaneo è un criterio per lo meno insufficiente a far ammettere una partecipazione degli epiteli glandolari iperattivi alla neoformazione patologica. In ogni modo nel presente lavoro non ho in animo di trattenermi sulla possibilità di questa multipla origine della neoformazione epiteliale, intendendo unicamente di considerare le neoformazioni primitive e proprie delle glandole sudoripare.

Credo pur tuttavia opportuno premettere alcune brevi considerazioni sulla cosiddetta ipertrofia delle glandole sudoripare. Nel più rigoroso concetto, la ipertrofia fisiologica o patologica delle glandole sudoripare, nella quale i tubuli secretori ed escretori assumono un calibro cospicuo e gli elementi cellulari i segni anatomici della maggiore attività, deve in modo reciso distinguersi dall'adenoma sudoriparo. La distinzione si fonda sui due caratteri seguenti: l'uno clinico più relativo, l'altro fisio-patologico più assoluto. L'ipertrofia delle glandole sudoripare colpisce, come spesso l'adenoma, vari glomeruli, ma la sede delle glandole ipertrofiche è di solito la normale sede delle glandole sudoripare più attive (pieghe genito-crurali, pieghe inguinali, cavi ascellari, regione perianale), vedremo invece quale di solito è la sede degli adenomi sudoripari multipli. La ipertrofia è legata ad una iperfunzione, l'adenoma ad un arresto o ad una riduzione della secrezione.

Ed ancora prima di considerare le neoplasie delle glandole sudoripare faccio una semplice constatazione d'una questione relativa alla nomenclatura, sulla quale del resto avrò occasione di ritornare. Per ora mi basta notare come, per *Darier*, la denominazione di adenoma, attribuita ai tumori epi-

teliali benigni sudoripari, sarebbe impropria, perchè l'adenoma si distingue per la somiglianza strutturale colla glandola normale da cui si origina e per la regolarità della struttura sua, mentre i cosiddetti adenomi sudoripari presentano una struttura speciale ed apparentemente atipica. Per tale ragione *Darier* ed altri vorrebbero chiamare epiteliomi benigni od epiteliomi adenoidei benigni i comuni adenomi sudoripari. Secondo me tale sottigliezza di distinzioni nuoce alla chiarezza e genera invece una confusione facilmente evitabile, quando si pensi che è proprio di molti adenomi di presentare oltrechè una neoformazione di tubuli o di alveoli glandolari, anche la tendenza alla occlusione di alcune glandole ed alla successiva formazione di cavità cistiche, le quali per la maggiore o minore resistenza dei tessuti circostanti o per la maggiore o minore uniformità di questa resistenza, possono assumere caratteri anatomici diversi. Questo reperto nulla toglie al carattere istologico e clinico dell'adenoma, nè vale a giustificarne distinzioni.

I pochi autori, che si sono occupati degli adenomi sudoripari citano qualche caso di *Verneuil*, che di questi tumori fece anche una classificazione. Non parmi utile insistere sulla riserva, con cui si devono accogliere le minute descrizioni cliniche ed i reperti microscopici di queste osservazioni. Cito un caso relativo alla presenza di varie forme di adenomi in una stessa paziente. Vi era una estesa ulcerazione al labbro inferiore comprendente buona parte del mento; la necrosi delle parti molli arrivava all'osso. Secondo *Verneuil* questa grave distruzione di tessuti era dovuta ad un tipo speciale di adenoma, terminato in suppurazione. Sul labbro superiore e sull'ala del naso si osservavano piccole rilevatezze emisferiche, da alcune delle quali fuoriusciva un contenuto più o meno denso e che rappresenterebbero un secondo tipo di adenoma. Sotto una palpebra inferiore esisteva un tumore costituito da un ammasso di nodi indolenti, di varia consistenza, costituenti il tipo cistico dell'adenoma sudoriparo. Infine nella stessa inferma sulla fronte v'erano vari tumoretti sottocutanei, grossi da un pisello ad una ciliegia, duri,

di consistenza fibrosa, ricoperti di pelle sana e costituenti un quarto tipo di adenoma delle glandole sudoripare. Le insufficienti notizie istologiche su questi casi, la varietà delle lesioni confrontate coi casi più certi di adenomi sudoripari, che oggi sono noti, lasciano dubbi fortissimi sulle conclusioni di *Verneuil.*

Con maggior fede dobbiamo accettare il caso di *Waldeyer*, riguardante un tumore della pelle osservato al gomito di un fanciullo, tumore avente carattere adenoide e che l' Autore dimostrò essersi originato dalle glandole sudoripare.

Ricordo con giudizio molto riservato il caso di *Henocque* e *Souchon* e quello di *Christot* di tumori peduncolati del dorso datanti da molti anni, ricchi di tessuto fibroso con tubuli e che non improbabilmente debbono ritenersi per fibromi cutanei molto vascolarizzati.

Poco mi è riuscito di raccogliere intorno ad un caso di *Molinier*, di un tumore dell' ascella, che rimase stazionario per 40 anni, e che poi cresciuto alquanto si ulcerò. Esaminato, fu classificato come epitelioma profondo.

In quest' epoca, 1866, *Rindfleisch* ebbe occasione di studiare e riconoscere veri tumori benigni delle glandole sudoripare, e nel suo trattato ricorda gli adenomi sudoripari e li descrive brevemente. *Rindfleisch* ebbe poi il merito grande di convincere *Billroth* dell' esistenza di veri adenomi sudoripari. *Billroth* difatti, nel suo trattato, dice appunto che egli, pur non avendo osservato alcun adenoma delle glandole sudoripare, non ne mette in dubbio l' esistenza, dopo che *Rindfleisch* gliene ebbe dimostrati sicuri esempi.

Sempre a proposito dei tumori epiteliali benigni, degli adenomi sudoripari, mi piace ricordare che *Wagner* e *Klebs* ne hanno osservati e *Lücke* ne dà ancora una descrizione, che, secondo me, è la più esatta fra le antiche.

Jupunoff cita un caso, che potrebbe essere interessante se meglio studiato, di *Demarquay*. Quest'autore presentò nel 1868 alla Società di Chirurgia di Parigi un tumore cutaneo che era stato estirpato dalla regione inguinale ad un infermo di 55 anni e la diagnosi clinica era stata di carcinoma. Il tu-

more si dimostrò invece essere un adenoma sudoriparo e consisteva di una massa di tubuli di glandole di vario diametro, che in parte si riunivano in glomeruli. Il tumore era incapsulato.

Vicino a questo caso di *Demarquay*, *Jupunoff* ricorda come importante un caso di *Ovion*. Secondo me in questo caso nulla si ha che ricordi l'adenoma sudoriparo e parmi abbia ragione *Darier* nel ritenerlo un epitelioma calcificato e cioè piuttosto d'origine sebacea (*Malherbe*).

Col progredire degli studi oncologici si conobbero mano mano casi di sicuri adenomi delle glandole sudoripare e di sicuri carcinomi. Gli adenomi delle glandole sudoripare possono presentarsi unici o multipli. L'adenoma unico è più raro, assai più frequente il multiplo, per quanto i casi noti e ben descritti superino di poco la ventina.

Per la rarità dell'adenoma unico o solitario meno dettagliate ne sono le nostre cognizioni. I caratteri clinici principali si fondano sulla sede nel derma e nell'ipoderma, nella integrità dell'epidermide, nella sporgenza piuttosto marcata, tanto che può divenire fungiforme, nella lentezza del suo accrescimento, nella assoluta benignità sua, nella mancanza o quasi mancanza di dolori sia spontanei, sia alla pressione, malgrado i due casi riferiti da *Wood* e dai *Hoggan*, che molto probabilmente, come per quest'ultimo ritiene *Virchow*, non sono adenomi sudoripari.

Per i caratteri isto-patologici mi riferisco ad un caso ben noto e ben studiato da *Jupunoff*. Si trattava di un tumore assai voluminoso, forse il più voluminoso adenoma solitario sudoriparo che si conosca, risiedente sul dorso di un uomo e che misurava 16 cent. di lunghezza per 10–12 di larghezza e 5–6 di spessore. Discretamente consistente, era perfettamente capsulato e sporgente sul livello della cute tendeva a peduncolarsi. Sezionato si mostrò costituito di una massa, in cui si potevano rilevare già ad occhio nudo o coll'aiuto di una lente semplice piccole cavità sferiche od allungate. All'esame microscopico si videro meglio le particolarità di struttura e si stabilì, che le cavità allungate o rotonde contenevano un de-

trito cellulare, mentre la parete era costituita da cellule cilindriche. L'aspetto era propriamente quello di un cisto-adenoma. Vicino alle cavità ora menzionate vi erano dei tubuli glandolari simili a quelli sudoripari, per modo che fu stabilita la diagnosi di cisto-adenoma sudoriparo.

Il carattere fondamentale strutturale di questo adenoma consisterebbe nella presenza di tubuli o cavità tappezzati da un solo strato di epitelio cilindrico semplice.

Io mi sono limitato nel descrivere i caratteri clinici dell'adenoma sudoriparo solitario e ciò perchè nei rarissimi casi descritti poco più si dice. Poco diffusi sono pure i caratteri istologici, per quanto io abbia ricordati i reperti principali della descrizione di *Jupunoff*, nè molto maggiori dettagli si possono ricavare dai casi più recenti di *Elliot* e di *Bartel.* È veramente un peccato che del caso di *Jupunoff*, studiato sotto la guida di *Rindfleisch*, cui si devono molte cognizioni sui tumori sudoripari, nulla si conosca della storia clinica. Per quanto la struttura sia quella di un'adenoma e per quanto *Jupunoff* parli di una capsula che isolava completamente il tumore dai tessuti vicini, tantochè si può arguire, che il decorso del neoplasma sia stato lento, pur tuttavia una diagnosi sicura di benignità non può stabilirsi senza la esatta conoscenza del decorso clinico.

Come ho detto più sopra, molto più dettagliate sono le nostre cognizioni sull'adenoma sudoriparo multiplo. Tali cognizioni noi dobbiamo in parte a *Stilling*, ma specialmente a *Darier* e *Jacquet* ed a *Petersen*, oltrechè a *Barret* e *Webster*, a *Aitken* ecc. e più recentemente a *Sée* ed a *Gaucher* e *Gastou*.

L'adenoma multiplo si osserva specialmente nei giovani e compare di solito nel secondo decennio di vita: gli adenomi si presentano come tumoretti cutanei, assai numerosi, indolenti e risiedono specialmente sulle parti laterali del collo, sulla parte anteriore del torace, meno frequentemente se ne osservano anche sul ventre e sul viso (di solito vicino agli occhi). Ciascun tumoretto è ben distinto dagli altri ed anche se più adenomi sono fra loro vicini, essi non tendono a riunirsi per costituire un unico tumore. Difficilmente sorpassano

il volume di un pisello e sporgono non più di mezzo centimetro sulla superficie cutanea sana. La pelle, che li ricopre, è normale o, se alquanto distesa, leggermente arrossata. L'accrescimento di questi adenomi è lentissimo, non tendono ad ulcerarsi, non regrediscono e non presentano mai sull'organismo in generale, nè per diffusioni a parti vicine, alcun segno di malignità.

I caratteri anatomici sono i seguenti. I tumoretti si sviluppano nel chorion o nei limiti tra il chorion e l'ipoderma, sollevano l'epidermide, che, presentando una atrofia degli zaffi interpapillari, lentamente si assottiglia. La massa neoplastica è costituita di tubuli epiteliali cilindrici, a volte con piccole sporgenze laterali, di diametro uguale o poco superiore a quello dei normali tubuli sudoripari e perciò in essi, difficilmente si ha una cavità centrale ben visibile. Come nei comuni adenomi di altre glandole, si osservano anche in questi, fenomeni di ritenzione di secreto e perciò si hanno dilatazioni dei tubuli e formazioni di piccole cavità cistiche. La parete di queste non presenta come nell'adenoma solitario, un epitelio cilindrico alto, è invece tappezzata da un epitelio cubico ed il contenuto è costituito di una massa omogenea. In sezioni asseriate è facile poter dimostrare la disposizione a gomitolo di molti tubuli e la somiglianza colle normali glandole sudoripare.

Ho già accennato alla questione relativa alla nomenclatura di tali adenomi. *Darier*, come ho detto, evita di chiamarli senz'altro adenomi; per l'atipicità strutturale, che possono presentare e dal punto di vista anatomico, preferisce di indicarli come epiteliomi adenoidi, mentre nulla presentano dell'epitelioma, per quanto riguarda i caratteri clinici. *Darier* li chiama anche *idradenomi eruttivi*.

Brooke, che si occupò di questi adenomi sudoripari multipli, raccoglie i vari nomi che alcuni dermatologi dettero a questa stessa affezione: *Török* chiama l'adenoma multiplo siringo-cistadenoma, *Perry* adenoma delle glandole sudoripare, *Quinquaud* celluloma epiteliale eruttivo cistico, *Jacquet* epitelioma cistico benigno della pelle, *Philippson* epitelioma beni-

gno con degenerazione colloidea, *Besnier* cistadenoma epiteliale benigno, *Frodyce* epitelioma cistico multiplo benigno. A tanti nomi *Brooke* preferisce quello di epitelioma adenoide cistico.

Mi pare una questione molto oziosa quella di discutere sulla proprietà di tali nomi e sulla inopportunità di chiamare epitelioma un tumore benigno, che se anche presenta formazioni cistiche più o meno irregolari, per nulla si discosta per i caratteri clinici ed anatomici dagli altri adenomi. Perciò io ho voluto limitarmi alla semplice denominazione di adenoma sudoriparo, distinguendo un adenoma solitario ed un adenoma multiplo.

Considerati gli adenomi sudoripari tumori benigni, passo a studiare i carcinomi sudoripari. Premetto a tale studio la constatazione, che alcuni adenomi descritti come tali e di cui poco si conosce sulla storia clinica e non molto sul reperto anatomico potrebbero benissimo essere considerati come carcinomi glandolari od adeno-carcinomi: ma, per essere rigoroso nello studio, devo limitarmi ai soli casi che potei raccogliere e che lasciano meno dubbi sulla natura loro. Sono i casi di *Darier*, di *Knauss*, di *Campanini* e di *Antonelli*, ai quali aggiungerò un caso di *von Noorden*, che, per quanto definito un adenoma, ricorda per i caratteri clinici ed istologici gli adeno-carcinomi sudoripari. Di questi darò una descrizione alquanto dettagliata, meno che di quello di *Campanini*, comunicato al X Congresso italiano di Chirurgia e del quale caso, per quanto accurate siano state le mie ricerche, non ho potuto avere che brevi notizie.

Darier, cui, come sappiamo già, si devono importanti nozioni sugli adenomi sudoripari, descrisse nel 1889 col nome di epitelioma infiltrato e diffuso un neoplasma, che, a parer mio, deve ritenersi un vero carcinoma. *Darier*, denominando già col nome di epiteliomi adenoidi gli adenomi multipli, dice che a lato di questi epiteliomi speciali egli stabilisce una nuova forma a decorso rapido ed a carattere infiltrante, quasi si trattasse di una varietà dello stesso genere di neoplasmi.

La storia clinica riguarda un vecchio di 71 anno, che da tre mesi presentava una tumefazione della cute del mento. Sembrava un piccolo foruncolo, che crebbe rapidamente in estensione verso il collo, costituendo una vera placca o piastrone occupante tutta la regione sopraioidea. Coll'accrescimento della tumefazione caddero i peli. Raggiunta una tale estensione comparvero in breve molti piccoli tumoretti della grossezza di un grano di canape sul torace fino all'epigastrio, ove per l'accrescimento in estensione di alcuni di essi si formò una placca o piastrone, simile a quello del mento. Dopo un mese dall'inizio di questa seconda placca e perciò dopo quattro mesi dall'inizio di quella mentoniera, l'infermo morì, avendo presentato in questo breve decorso un progressivo deperimento. I tumori isolati e le piastre erano alquanto dolenti alla pressione. La causa immediata della morte dovette attribuirsi ad una polmonite, constatata alla necroscopia. *Darier* accenna nella storia clinica ad un ingrossamento delle glandole linfatiche cervicali, ma su questo reperto più non ritorna nella descrizione isto-patologica.

Esaminati i tumoretti diffusi al torace, si videro costituiti di tubuli epiteliali, qua e là rigonfiati, irregolari, con cellule in via di rapida proliferazione e di successiva degenerazione mucosa. Al disopra di essi l'epidermide non presentavasi alterata. I tubuli si mostravano spesso contorti a gomitolo, da stabilire per ciò l'origine loro. Nelle placche o piastroni l'atipia delle formazioni epiteliali era maggiore, non solo, ma dai tubuli epiteliali si dipartivano formazioni laterali solide, costituite di cellule in proliferazione, infiltranti tutto lo spessore del derma. Dalle figure, che sono unite al lavoro di *Darier*, si vedon delle serie di cellule cubiche infiltrate e dei gruppi cellulari annidati per tutto il chorion. Si vedono ancora formazioni cistiche per dilatazione dei tubuli, formazioni che contengono una massa omogenea, che *Darier* paragona alla sostanza colloidea. Anche nelle placche è spiccata la degenerazione mucosa degli elementi cellulari.

Si tratta infine di neoplasmi epiteliali a carattere infiltrante, multipli, alquanto dolenti, sviluppati con una grande rapidità nello strato profondo della pelle e che, dalla descrizione data e dalle figure annesse, dipendono indubbiamente dalle glandole sudoripare. Questo di *Darier* sarebbe il primo caso ben dimostrato di carcinoma sudoriparo ed infatti ha ragione *Darier* stesso nel dire che non esistono nella letteratura casi simili al suo.

Nell'anno successivo, 1890, comparve la pubblicazione di *Knauss*, purtroppo poverissima di dati clinici. Il tumore

unico fu estirpato dal dott. *Six* di Uehlfeld dal margine esterno del piede di una vecchia donna e studiato da *Knauss* nell' Istituto di *Rindfleisch.*

Il tumore è sottocutaneo, poco chiaramente delimitato, ha una consistenza molle e sezionato lascia fuoruscire poco sangue. La superficie di sezione esaminata con una lente semplice presenta minutissime cavità.

L' osservazione microscopica, riferisco le parole di *Knauss*, dette un reperto sorprendente per il luogo ove il tumore risiedeva. Negli strati più profondi del chorion vi è un gran numero di cavità di forma e di dimensioni varie, tappezzate da uno strato semplice di cellule epiteliali cilindriche. Fra queste formazioni epiteliali un connettivo assai ricco di cellule. Insomma l'aspetto glandolare e la forma delle cellule danno l'impressione di un tipico adeno-carcinoma della mucosa intestinale. La forma delle cavità è resa più svariata dallo sporgervi entro di speciali formazioni epiteliali papillari. Non tutte le cavità mostrano un rivestimento d'aspetto identico: si trovano passaggi da epitelio cilindrico alto ad epitelio cilindrico basso o cubico. Alcune cavità sono ripieno di una massa omogenea. *Knauss* meravigliato di un tale reperto e constatando nel tumore mancanza di nidi di epitelio stratificato, mentre esistono formazioni glandolari a cellule cilindriche, esclude che il tumore possa provenire dall' epitelio di rivestimento o da quello delle glandole sebacee o dei follicoli piliferi e pensa che si origini dall' epitelio delle glandole sudoripare.

Un esame accurato più minuto gli permise di osservare vere forme di passaggio, nelle quali grado grado da glandole sudoripare normali si arriva alle cavità cistiche descritte, mentre l'epitelio cubico diventa cilindrico sempre più alto.

Knauss denomina il tumore da lui studiato epitelioma cilindrico e termina il suo lavoro quasi colle stesse parole di *Darier* e cioè che un tumore di struttura simile al suo non esiste registrato nella letteratura.

Mi piace confrontare subito la descrizione ora terminata del caso di *Knauss* con quella da me più sopra riferita del caso di *Jupunoff*. Mancano di ambedue notizie cliniche, per modo che nulla si sa sulla rapidità del decorso. Fondandomi però sulla presenza di una capsula avvolgente nel caso di *Jupunoff*, capsula che nettamente limitava il neoplasma dai tessuti vicini e sulla diagnosi formulata evidentemente sotto la guida

competente di *Rindfleisch*, ho ascritto agli adenomi solitari il tumore di *Jupunoff*, nello stesso modo fondandomi sulla mancanza di capsula intorno al neoplasma, sulla irregolarità maggiore delle formazioni epiteliali e sulla diagnosi anche qui certamente controllata da *Rindfleisch* di epitelioma cilindrico, mi ritengo autorizzato ad ascrivere il tumore di *Knauss* ai carcinomi e più specialmente ai carcinomi glandolari.

Dopo questo di *Knauss* ho raccolto il caso di *Campanini*, comunicato come ho detto al X Congresso Italiano di Chirurgia nel 1895. Gli Atti di quel Congresso portano il titolo della comunicazione: *adeno-epitelioma delle glandole sudoripare* e null'altro, non avendo l'autore consegnato alcun manoscritto. Nel resoconto, che di quel Congresso dà il *Policlinico*, trovo invece un sunto brevissimo, che trascrivo quasi per intiero.

Si tratta di un tumore osservato e studiato nella Clinica Chirurgica di Roma. Il tumore si presenta istologicamente come un adeno-carcinoma e l'autore potè rintracciarne l'origine dalle glandole sudoripare. Queste per trasformarsi nel tumore cominciano col presentarsi iperplastiche, quindi dilatandosi si trasformano in cavità cistiche, infine le formazioni epiteliali, che si erano conservate tipiche (adenoma), passano gradatamente a formazioni atipiche (epitelioma).

Su questo caso di *Campanini*, che pure sarebbe stato così importante conoscere nei suoi dettagli, io non ho potuto avere nessun'altra notizia.

Maggiori dettagli dà *Antonelli* nella descrizione del caso da lui studiato.

Si riferisce ad una donna di 43 anni. Il tumore ebbe un decorso di 6 mesi, si iniziò come un tumoretto sottocutaneo alla regione inguinale destra, duro, indolente. Nei primi mesi si fece alquanto dolente mentre cominciò a diffondersi alle parti vicine, verso la coscia destra, verso l'ipogastrio e fino alla regione inguinale sinistra. La diffusione consistette nella comparsa di numerose prominenze, che, specialmente nella regione inguinale destra, collegandosi fra loro costituivano una placca o piastrone, a limiti indefiniti. In nessun punto si manifestò ulcerazione. Palpando le due regioni inguinali si riscontrarono ingrossate le glandole linfatiche.

Estirpati tutti i tessuti lesi, le masse neoplastiche si dimostrano costituite da neoformazioni epiteliali atipiche d'origine dalle glandole sudoripare. Vicino a glomeruli glandolari ancora normali si vedono tubuli con una proliferazione attiva degli elementi epiteliali, tendenti a riempirne il lume. I tubuli si trasformano così in cordoni cellulari pieni, che mano mano divengono irregolari per lo sviluppo atipico degli elementi epiteliali. Si hanno così zaffi e nidi epiteliali irregolari e disordinati da fare assumere al tumore il carattere di carcinoma. Vicino a formazioni così avanzate si possono vedere stadi di transizione, fra i quali esistono forme neoplastiche glandolari tipiche, che rappresentano quasi un passaggio fra l'adenoma ed il carcinoma. L'inferma guarì rapidamente, nè sembra abbia presentato recidive.

Un disegno unito alla descrizione di *Antonelli* chiarisce la diagnosi di carcinoma di questo neoplasma multiplo, che per le apparenze cliniche e per il reperto istologico ricorda moltissimo il caso di *Darier*. In ambedue i casi si ebbero anche ingrossamenti glandolari, ma, come *Darier*, *Antonelli* non riferisce se nelle glandole linfatiche si trovarono metastasi.

Dopo la esposizione dei 4 casi descritti come veri carcinomi sudoripari, ricordo quello di *von Noorden*, che, secondo me, rappresenta un vero adeno-carcinoma, per quanto, come ho già detto, l'autore lo ritenga un adenoma.

In una donna di 38 anni comparve e crebbe rapidamente in due mesi e mezzo un tumore in tutta vicinanza della cicatrice ombelicale e precisamente nella fossetta ombelicale. La grossezza, cui raggiunse, fu quella di un pisello e da *von Noorden* fu subito estirpato.

Sotto la cute, sembra non limitata da capsula, la massa del tumore si mostrò costituita di cavità cistiche allungate, irregolari e tappezzate da cellule epiteliali cilindriche. Il contenuto di queste cavità si dimostrò costituito in parte di cellule cadute, in parte di una massa omogenea in mezzo alla quale si vedevano resti cellulari. Fra le cavità cistiche uno stroma connettivale assai ricco di vasi capillari.

Riferisco ora coi dettagli più importanti il caso clinico caduto sotto la mia osservazione e che studiai minutamente per consiglio del mio maestro il prof. *Novaro*.

A. D. di anni 63, intelligente impiegato, espone esattamente i dati anamnestici famigliari e personali. Di importante fra i dati famigliari

ricorda che sua madre morì di tubercolosi polmonare e della stessa malattia morirono due figlie dell'infermo.

Nell'anamnesi remota primeggia una infezione malarica, durata a lungo, vivendo per ragioni d'ufficio l'infermo in regioni palustri. Ebbe infezioni uretrali di lunga durata e negli ultimi tempi affezioni ben guarite dell'apparato respiratorio.

Il paziente è abitualmente stittico e sofferente di emorroidi. L'anamnesi prossima stabilisce, che ai primi di agosto 1902 comparve nella regione glutea di destra, verso la fessura anale, qualche centimetro distante dell'orificio anale, una piccolissima tumefazione, dapprima ricoperta di cute sana e che raggiunse in breve il volume di un cece. Divenne arrossata, leggermente dolente e più sporgente al centro. Ritenendola un semplice foruncolo, vi si applicarono impiastri caldi ed in pochi giorni la tumefazione si aprì spontaneamente dando esito ad un liquido giallognolo commisto ad un po' di sangue. Dopo di che la tumefazione rapidamente regredì e scomparve completamente entro lo stesso mese di agosto. (Così almeno afferma il paziente, a detta del quale l'affezione di cui ora parlerò sarebbe indipendente da quella ora ricordata).

Nei primi giorni di settembre in tutta vicinanza del punto ove era scomparsa la tumefazione precedente, più vicina però all'orificio anale, ne comparve sotto la pelle una seconda, che nei primi giorni aveva gli stessi caratteri di quella guarita, ma ad onta degli stessi rimedi, questa seconda tumefazione, invece di guarire, andò sempre aumentando di volume. Dalla grossezza di un pisello, com'era pochi giorni dopo la sua comparsa, raggiunse in tre mesi quella di un uovo di tacchina. Mano mano la tumefazione cresceva, la cute che la rivestiva si faceva sempre più arrossata e sottile. Il paziente non risentiva dolore, ma solo un impedimento a camminare ed a sedere.

Verso la fine di ottobre un medico, ritenendo che per la consistenza (che mano mano erasi fatta minore) della tumefazione e per il rossore della cute, si trattasse di un processo infiammatorio suppurativo, praticò una lunga e profonda incisione. Da questa fuoriuscì poco sangue ed una scarsa quantità di un liquido gialliccio. La linea d'incisione, mentre la tumefazione continuava a crescere, si allargò nei giorni seguenti e finì col trasformarsi in una superficie allungata, assai ampia, ulcerata, con nessuna tendenza alla cicatrizzazione.

Durante questo periodo lo stato generale peggiorava, sentendosi il paziente sempre più debole e dimagrando progressivamente.

Il 4 dicembre il paziente fu ricoverato nella nostra Clinica.

Riferisco i risultati degli esami praticati nei primi giorni di degenza.

Normale costituzione scheletrica, poco sviluppate le masse muscolari. Pannicolo adiposo scarso, cute e mucose visibili pallide, per quanto da molti mesi non avesse avuto l'infermo nessuna perdita emorroidaria.

L'esame dei vari apparecchi e sistemi organici nulla rilevò di importante. L'appetito scarso; la defecazione coll'aiuto di clisteri si compie senza dolori.

Sulla regione glutea di destra vicino alla fessura anale ed all'orificio anale esiste una tumefazione del volume e della forma di un uovo di tacchina col diametro maggiore situato perpendicolarmente all'asse del corpo: essa sporge sul livello della cute assai nettamente. La cute che circonda la tumefazione, mano mano si avvicina a questa, si presenta arrossata, lucida; manca il rivestimento cutaneo sulla superficie rimasta dopo l'incisione e questa superficie si presenta invece ricoperta di granulazioni pallide, sollevate e di masse di un detritus bianco gialliccio. La cute tutto all'intorno è pelosa, glabra in vicinanza e sulla tumefazione. Questa è poco consistente, non elastica; la cute su di essa è aderente, leggermente edematosa, di temperatura normale; all'intorno ed anche sui limiti propri della tumefazione è ancora possibile sollevare un po' il rivestimento cutaneo, tanto da stabilirne l'indipendenza.

Premendo sui vari punti della tumefazione non si provoca dolore e si rileva che la consistenza di esso è uniforme. La tumefazione per quanto limitatamente, pure può muoversi sulle masse muscolari sottostanti, meno mobile è verso l'orificio anale, ma indipendente completamente dalla parete del retto, come si potè dimostrare coll'esplorazione di questo. La tumefazione è lunga cent. 7 $^{1}/_{2}$, larga 6 e si solleva per 3 circa dal piano della cute sana.

Furono praticati due esami delle urine con reperti normali.

L'esame del sangue dette il seguente risultato:

globuli rossi = 4,400,000 per mm^3
» bianchi = 10,200 »
emoglobina (al *Fleischl*) = 70
prevalenza percentuale normale dei leucociti polinucleati.

Dagli esami praticati si escluse che si potesse trattare di un processo infiammatorio e si pensò ad un neoplasma maligno, per l'accrescimento rapido e per gli effetti sullo stato generale. In dubbio si rimase sulla natura del tumore, se cioè ritenerlo di natura connettivale od epiteliale. L'età del paziente faceva propendere per un tumore epiteliale, l'apparente indipendenza iniziale dalla cute, dalla mucosa anale e rettale, rendevano probabile invece l'origine connettivale.

Anche senza stabilirne esattamente la diagnosi di natura, sulla quale avrò occasione di ritornare, se ne imponeva senz'altro l'estirpazione, la quale fu praticata l'11 dello stesso mese di dicembre 1902.

Mediante due profonde incisioni curvilinee, il tumore fu largamente abbracciato e specialmente nei suoi piani profondi si curò di lasciarne aderenti tessuti d'aspetto normale. Una delle incisioni si portò nella

sua curva verso sinistra, oltrepassando la fessura anale ed asportando perciò parte della cute della regione glutea di sinistra. In basso l'asportazione comprese parte della parete posteriore del retto e dell'ano. Provveduto all'emostasi, si avvicinarono in alto con punti di seta le labbra dell'ampia ferita operatoria, dopo averle alquanto dissecate da costituirne due lembi, si suturò con catgut la ferita del retto, lasciando la porzione inferiore della breccia cutanea non suturata e la si drenò con garza.

Non entro nei dettagli delle cure successive, limitandomi a dire che, mentre in alto la guarigione si ebbe regolarmente per prima, nella porzione inferiore drenata il processo di guarigione fu assai lento; per un mese e mezzo circa si ebbe incontinenza di feci, che mano mano poi scomparve. La profonda soluzione di continuo si riempì frattanto di granulazioni e solo verso i primi di febbraio, cioè circa due mesi dopo l'atto operativo, l'infermo potè dirsi guarito. Fu però dimesso dalla Clinica un mese dopo l'operazione, continuando a farsi medicare ambulatoriamente. Lo stato generale migliorò assai e l'infermo si considerava guarito. Ai primi di aprile, quando ormai non era più sotto la nostra sorveglianza, si accorse della comparsa di una nuova tumefazione sulla cicatrice della ferita operatoria. Anche questa come la precedente non arrecava dolori al paziente. Il 25 aprile fu riammesso in Clinica e si osservò che, sulla linea di limitazione tra cute sana e la cicatrice ancora rosea e rivestita da una sottilissima epidermide, eravi un tumoretto del volume e della forma di una mandorla, sporgente sul piano cutaneo, in corrispondenza del coccige. Si pensò subito ad una recidiva locale del tumore già asportato e se ne procedette all'estirpazione il 2 maggio 1903. L'estirpazione fu più ampia, per quanto riguarda la comprensione di tessuti d'aspetto normale e fu praticata col coltello incandescente del termo-cauterio di *Paquelin.*

Drenata la cavità rimasta, in un tempo assai breve si riempì di granulazioni ed il paziente dopo circa un mese di degenza uscì di Clinica, quando però la guarigione non era ancora perfetta. Questa avvenne poco dopo e sembra che sia definitiva, perchè fino ad oggi, dopo cinque mesi, non è comparsa traccia di neoformazione. Lo stato generale dell'infermo è assai buono e nulla può autorizzare a sospettare metastasi in organi interni.

I due pezzi comprendenti il tumore primitivo e quello recidivato, appena asportati, vennero fissati in liquido di *Orth* (liquido di *Müller* e formalina) e mantenutivi, il primo per dodici, il secondo per otto giorni, alla temperatura di 37 gradi, ricambiando più volte il fissatore. I trattamenti successivi furono gli stessi per i due tumori: lavaggio ab-

bondante, indurimento e conservazione in alcool. Il tumore primitivo fu studiato in ogni sua parte, nei limiti fra tessuti sani e tumore, nella sua spessezza, nelle sue parti più profonde, nella sua porzione più in rapporto collo sfintere anale e colla parete posteriore del retto. I vari pezzi furono disidratati ed inclusi in celloidina, le sezioni colorate di preferenza col carminio alluminico. Di molti pezzi furono fatte sezioni asseriate. Il tumore recidivato fu sezionato quasi per intiero, comprendendovi porzioni di tessuti normali; di esso pure furono fatte varie serie.

Descriverò per quanto sarà possibile ed opportuno separatamente i due neoplasmi.

Il tumore primitivo sporge sul piano della cute normale di circa 3 cm., le dimensioni furono già date nell'esame obbiettivo. Praticata una sezione nel mezzo del tumore si vede che esso, nella sua porzione centrale, è più profondo ed ivi il suo spessore massimo è di circa 6 cm., comprendendovi la parte sporgente. Portandosi verso i limiti del tumore il suo spessore diminuisce, tanto perchè esso è meno sporgente, quanto perchè si approfonda meno. La massa del tumore, specialmente osservata un po' lontano dal suo centro, è nettamente sottocutanea. La cute ha un aspetto normale anche per un certo tratto sul tumore, è assottigliata e mancante in corrispondenza della superficie granuleggiante già descritta. Il neoplasma osservato sulla superficie di taglio mostrasi non molto compatto e vi si osservano coll'aiuto di una lente semplice piccolissime infossature. Con una leggiera compressione e con raschiamento si raccoglie sulla lama del coltello uno scarso detrito, denso, bianco-gialliccio.

Il colorito della superficie di sezione è biancastro verso la periferia e verso i limiti del tumore, giallastro, evidentemente per grasso contenutovi, nella porzione profonda, in mezzo alla quale si vedono già ad occhio nudo, meglio coll'aiuto di una lente semplice, delle zone di colorito bianco bluastro, ove la consistenza è minore. Il neoplasma si mostra poverissimo di sangue. Praticato un taglio, comprendente la porzione di retto e di sfintere asportato, si vede che essa è indipendente dal tumore e che tra loro vi è uno strato discretamente spesso di cellulare adiposo.

Il rivestimento cutaneo all'intorno del tumore ed in tutta vicinanza si presenta di aspetto normale. Esiste un sottile strato corneo, zaffi interpapillari bene sviluppati ed un chorion, che solo in prossimità del tumore mostrasi leggermente infiltrato di leucociti, mentre la infiltrazione parvicellulare fra il chorion e l'ipoderma si presenta già a discreta distanza dal neoplasma. Si osservano numerosi follicoli piliferi, assai vo-

luminosi e che arrivano fino ad una certa profondità del chorion. Annesse si vedono non molto sviluppate glandole sebacee: numerosissime anche a distanza dal neoplasma sono le glandole sudoripare. I glomeruli di queste, situati nella parte più profonda del chorion e nell'ipoderma, sono sviluppatissimi, come del resto normalmente si presentano intorno all'orificio anale. Avvicinandosi al neoplasma si vede che l'infiltrazione parvicellulare del chorion si fa maggiore, mentre si vedono rimpiccioliti i follicoli piliferi ed i nuclei del corpo malpighiano vanno perdendo la loro affinità per i colori nucleari; gli zaffi interpapillari si mostrano allontanati fra loro, evidentemente per l'essudato infiammatorio esistente, assottigliati e poco profondi. Mano mano le alterazioni della cute vanno facendosi più manifeste, tanto che si finisce col non riconoscerne più le normali parti costituenti. Manca, come si comprende, ogni traccia di rivestimento sulla porzione granuleggiante. Tralascio di descrivere le alterazioni delle glandole sudoripare mano mano che dalle parti normali ci si avvicina al tumore, perchè su di esse mi riservo di dire con maggiori dettagli.

Esaminando il tumore dove esso presentasi già ben costituito si rilevano le seguenti particolarità. Il tumore, che si approfonda nell'ipoderma e che anzi nei confini suoi mostra di prendere origine dall'ipoderma stesso o dalle parti più profonde del chorion, è costituito di tubuli più o meno ampi, più o meno regolari e di cavità cistiche a contorni molto irregolari e contenenti una massa amorfa, in mezzo alla quale si riconoscono elementi cellulari in disfacimento.

Esaminando i tubuli e le cavità cistiche ad un ingrandimento maggiore, si vede che essi sono tappezzati da un epitelio cilindrico monostratificato a cellule piuttosto alte, con nuclei ovali essi pure allungati e situati verso la base delle cellule. In alcune cavità cistiche le cellule cilindriche sono così avvicinate fra loro e compresse, che i nuclei, allungati, vicinissimi fra loro, costituiscono una regolare ed uniforme palizzata. L'ampiezza delle cavità cistiche è tale, che alcune di esse nei preparati microscopici, sono visibili anche ad occhio nudo, quasi tutte poi si vedono servendosi di una lente semplice. Ho detto che in alcune cavità l'epitelio è regolare, monostratificato, in altre invece la proliferazione attiva delle cellule fa sì che esse si addossano, eppoi si sovrappongono l'una sull'altra, tanto da aversi in vari punti della parete un epitelio a più strati irregolarmente disposti.

In quasi tutte le cavità cistiche ed in molti dei tubuli più ampi esiste un contenuto: nelle formazioni meno ampie esso è costituito prevalentemente di una massa giallognola amorfa, non splendente, nella quale sono inclusi alcuni nuclei, poco coloriti; nelle formazioni più ampie la massa omogenea presenta maggior quantità di elementi cellulari in disfacimento, con nuclei spezzettati pallidi ed inoltre fra questi si vedono dei leucociti penetrativi dal connettivo, che come vedremo ne è

ovunque infiltrato. In mezzo alla massa omogenea contenuta nelle cavità cistiche non è raro vedere delle cellule ancora discretamente conservate e riunite tra loro, si vedono ancora dei globi cellulari liberi nelle cavità e costituiti di cellule cilindriche radialmente disposte. L'origine di tali masse cellulari, libere nell'interno delle cavità più ampie, si spiega facilmente col reperto di speciali irregolarità, che la parete delle cavità stesse dimostra. La parete si presenta sinuosa, a ghirlanda, pieghettata e ne risulta che sporgono verso l'interno delle vere formazioni papillari, molte delle quali, in preparati asseriati, mostrano una forma a fungo cioè con un peduncolo sottile, che ancora le tiene unite alla parete. È facile passare ad immagini più avanzate, quando tali formazioni papillari, libere, si presentano appunto come globi di cellule cilindriche disposte a raggi. Evidentemente, l'accrescimento rapido delle cellule epiteliali, molte delle quali in fatto presentano figure cariocinetiche, trova un ostacolo nello stroma fibroso circostante e ne segue la formazione e lo sviluppo di pieghe epiteliali nell'interno delle cavità cistiche.

Nelle parti più profonde del tumore si vedono intiere zone, nelle quali la parete epiteliale delle cavità è costituita di cellule con nuclei poco colorati. Da queste zone si passa per gradi ad altre, in cui la degenerazione e la necrosi cellulare sono arrivati a tal grado, che appena si intravedono i contorni dei tubuli e delle cavità cistiche, di cui gli elementi cilindrici hanno i nuclei assolutamente non più affini ai colori nucleari. Lo stroma in queste porzioni è scarsissimo e le formazioni epiteliali quasi addossate le une alle altre, con un contenuto omogeneo, ma non jalino.

Il connettivo stipato, denso nelle porzioni del tumore sviluppate nel chorion, è più lasso in quelle sviluppate nell'ipoderma. Dappertutto, specialmente verso la superficie del tumore, si osserva una grande quantità di leucociti infiltrati. Verso la superficie libera, mancante di rivestimento oltre alla forte infiltrazione, si vedono numerosi capillari neoformati e piccoli focolai emorragici. Nello stroma del tumore invece la vascolarizzazione non è molto abbondante.

Come già notavasi macroscopicamente, anche i preparati, comprendenti la porzione di mucosa anale e rettale estirpata, dimostrano lo stato completamente normale di questo rivestimento e la sua assoluta indipendenza dal tumore.

Le particolarità importantissime, che si osservano nei limiti tra le porzioni sane della cute e quelle invase dal tumore assai meglio risaltano nei preparati del nodulo recidivato; perciò passo senz'altro a descrivere questo secondo pezzo.

Il nodulo è lungo circa 25 mm., largo 20 e spesso 15, dei quali 8 sono sporgenti sul livello della cute vicina. Verso la regione glutea di sinistra i limiti tra nodulo e cute sono netti, la cute è d'aspetto normale,

il nodulo arrossato con una superficie poco liscia, splendente, non pare rivestito da epidermide; meno netti sono i limiti tra nodulo e cicatrice, la quale mostrasi di colorito roseo e rivestita da epidermide neoformata. Un taglio praticato a tutto spessore del nodulo, mostra che esso è costituito di un tessuto più omogeneo di quello del tumore primitivo; però anche qui, coll'aiuto di una lente, sulla superficie di taglio si vedono infossamenti puntiformi.

All'esame microscopico si rileva che il rivestimento epidermico proprio sul tumore non esiste: esiste invece sottilissimo verso i suoi limiti, divenendo ben sviluppato verso la cute sana, meno verso la cicatrice della prima operazione. Il nodulo è costituito di tubuli e cavità tappezzate di epitelio cilindrico, fra i quali il connettivo assai ricco di cellule allungate è, verso la superficie libera, sede di focolai emorragici e di forte infiltrazione parvicellulare. Io non descrivo nei particolari loro le formazioni epiteliali di questo nodulo recidivato, perchè dovrei, per la massima parte, ripetere i dettagli già esposti per il tumore primitivo. Per la stessa ragione tralascio di dire dei follicoli piliferi e delle glandole sebacee, che si presentano normali fino ai limiti tra cute sana della natica sinistra e nodulo. Ho soltanto da notare come in questo nodulo recidivato non si vedono ampie cavità cistiche; queste sono più piccole, allungate e vicino ad esse prevalgono i tubuli più o meno dilatati.

Come ho già accennato, lo stroma di questo nodulo presenta pure caratteri speciali. Il connettivo che lo costituisce non è denso e stipato come nel chorion normale, sibbene si presenta ricco di elementi giovani in via di trasformazione e poco ricco di sostanza fibrillare. Vi sono in esso molti vasi sanguigni capillari.

Le glandole sodoripare sono numerose e bene sviluppate nei limiti fra tumore e cute sana, presentano, mano mano ci si avvicina al tumore, delle trasformazioni così interessanti e così chiare, da permettere di riportare ad una neoformazione atipica di esse glandole l'origine del tumore. Andando dalla cute sana verso il neoplasma si vedono dei glomeruli sudoripari con dutti molto allontanati fra loro per abbondante infiltrazione parvicellulare. Le sezioni dei tubuli si mostrano più ampie che in condizioni normali e questa dilatazione dei tubuli si fa spesso in modo affatto irregolare: vicino a porzioni di tubuli ancora normali si possono osservarne altre, in cui la dilatazione è già discretamente avanzata. I nuclei della parete si fanno più tingibili, le cellule proliferano e probabilmente la occlusione del lume, che questa proliferazione produce in un punto del tubo, è cagione della dilatazione della porzione, che le sta a tergo. In essa si raccoglie una massa omogenea, nella quale molte cellule della parete cadono in disfacimento, mentre i contorni del tubo stesso per l'accrescimento atipico dell'epitelio si fanno sempre più irregolari. Poco alla volta si può assistere alla trasforma-

zione dell'epitelio, che da cubico diviene cilindrico sempre più alto man mano i tubuli divengono più ampi. È facile osservare delle dilatazioni sacciformi dei tubuli, dovute forse alla minore resistenza, che in qualche punto lo stroma oppone alla rapida proliferazione dell'epitelio. In altre sezioni si può seguire la trasformazione dei tubuli già ampi ed irregolari sezionati longitudinalmente, obliquamente o trasversalmente in follicoli o alveoli più ampi ed infine in veri spazi cistici di dimensioni assai notevoli, come ho detto più sopra.

Le fasi di trasformazione delle glandole sudoripare chiare e dimostrative, meglio che essere qui descritte, possono vedersi rappresentate nei disegni uniti al lavoro. I disegni furono ricavati direttamente dai preparati colla camera lucida di *Abbé* e rappresentano fedelmente le immagini microscopiche.

Dall'insieme degli esami istologici eseguiti mi pare che non vi sia alcun dubbio sull'origine del tumore, che per le formazioni glandolari atipiche, per la proliferazione attiva e pure atipica dell'epitelio, per la mancanza di ogni limite fra tessuti sani e neoplastici, per la recidiva rapidamente osservata e cresciuta deve ritenersi per un adeno-carcinoma sudoriparo.

Brevemente voglio accennare alle possibilità diagnostiche che mi si potevano presentare ed ai caratteri differenziali.

Dal punto di vista clinico la diagnosi differenziale con un processo infiammatorio era facile, mancando quasi tutti i caratteri di questo ed escludendola il risultato dell'intervento praticato. Più difficile, come ho già accennato, era decidere se nel caso mio si dovesse ammettere un tumore maligno epiteliale o connettivale. Un tumore epiteliale poteva essere originato dall'epitelio di rivestimento cutaneo o dagli epiteli profondi delle glandole sebacee e sudoripare o dei follicoli piliferi, escludendo per il modo di accrescimento e per la mancanza di rapporti che potesse essere originato dalla mucosa anale o rettale. L'origine dall'epitelio di rivestimento si poteva escludere: per l'origine sotto-cutanea del tumore (a detta dell'infermo), per l'ulcerazione prodottasi solo dopo l'intervento del medico, per l'indipendenza e l'integrità della cute non ulcerata del tumore, per i caratteri

della zona ulcerata con margini sottilissimi, non infiltrati, nè induriti, per la relativa mobilità ed indipendenza della massa neoplastica dai tessuti sottostanti ed adiacenti. Si consideri infine che l'infermo non aveva mai risentito dolori, che come sappiamo, assai frequentemente si risentono spontaneamente nelle forme epiteliali. Si poteva pensare al cosiddetto carcinoma occulto o d'origine dalle dipendenze epiteliali dell'epidermide (follicoli piliferi, glandole sebacee, glandole sudoripare): osservo che si tratta di una varietà di carcinoma rarissima e che se proveniente dalle glandole sebacee o dai follicoli piliferi molto presto invade le parti superficiali della cute, che si infiltrano, si ispessiscono, si ulcerano, assumendo il neoplasma l'aspetto di un vero tumore epiteliale. L'ipotesi che si potesse trattare davvero di un neoplasma maligno delle glandole sudoripare francamente non fu avanzata. Unico indizio per una forma epiteliale era dato dall'età del paziente.

D'altra parte l'origine sottocutanea, il decorso rapido senza intimi rapporti colle parti adiacenti e sottostanti, l'indolenza, l'assottigliamento della pelle, la comparsa di una superficie ulcerata con granulazioni sporgenti, fungose; mentre la cute all'intorno presentavasi sottile non infiltrata, erano invece tutti caratteri clinici favorevoli ad una diagnosi di sarcoma.

Potevasi ancora pensare ad un tumore congenito, non raro in questa regione, e che avesse assunto rapidamente caratteri di malignità. La mancanza di ogni dato anamnestico in proposito, la difficoltà della diagnosi esatta senza l'esame microscopico, rendevano arduo l'ammettere una tale specie di tumore.

Interessanti pure le considerazioni di diagnosi differenziale istologica.

Knauss era rimasto giustamente sorpreso dalla somiglianza, che le formazioni epiteliali monostratificate di cellule cilindriche alte avevano coll'adeno-carcinoma della mucosa intestinale. Per lui la somiglianza poteva sorprendere come semplice curiosità, data la sede del tumore studiato.

Nel caso mio la sorpresa del reperto richiamò la stessa somiglianza ed un certo dubbio poteva realmente sorgere per la sede del tumore. Ad escludere un adeno-carcinoma originato dalla mucosa rettale contribuirono: l'assoluta indipendenza del tumore dalla mucosa stessa, che presentavasi perfettamente normale e la sede sottocutanea e lo sviluppo verso l'esterno senza menomamente interessare l'intestino, reperto che credo sarebbe stato unico in tal genere di tumori.

La diagnosi potevasi fare di entero-cistoma maligno. Si sa che nella regione sacro-coccigea, più o meno profondamente, possono esistere congenitamente delle formazioni cistiche, tappezzate di cellule epiteliali cilindriche alte e probabilmente dovute a resti non scomparsi dell'intestino post-anale. Vi sono casi in cui tali formazioni possono presentare un accrescimento rapido, da costituire un tumore, che cresce sotto cute e che si sviluppa all'esterno. L'esame microscopico dimostra la presenza di numerose entero-cisti, che hanno come caratteristica quella di essere circondate completamente od incompletamente da cellule muscolari liscie. La mancanza di questo reperto fondamentale faceva escludere anche questa seconda diagnosi.

Si poteva pensare alla forma di carcinoma adenoideo descritta da *Krompecher*. Questo autore affermò assai di recente la possibilità che nella cute esistano carcinomi d'aspetto glandolare e dipendenti dall'epitelio di rivestimento. Egli sostiene che lo strato epiteliale più profondo del corpo malpighiano possa dare origine come nella vita embrionale, a zaffi, che tendono a trasformarsi in formazioni glandolari. *Krompecher* dice che clinicamente questi carcinomi adenoidi si distinguono perchè non hanno mai sede nei limiti tra cute e mucose, sono relativamente benigni e raramente recidivano o danno luogo a metastasi in glandole linfatiche. Istologicamente si hanno da prima cordoni epiteliali solidi provenienti dallo strato basale del corpo malpighiano e che si ramificano e si canalizzano, trasformandosi in tubi ed in cavità più o meno ampie, che contengono spesso masse necrotiche e solo di rado masse epiteliali corneificate. Pur considerando che

un tal genere di carcinomi adenoidi non fu descritto, nè osservato da altri, anzi negato da *Borst*, parmi che nel mio caso non vi sia possibilità di errore non avendo io mai, in nessun preparato, veduto una maggiore attività formativa del corpo malpighiano, anzi avendone constatata la progressiva atrofia.

Infine come argomento principale, ad ammettere la diagnosi di adeno-carcinoma sudoriparo, valga la dimostrazione dei passaggi chiari e graduali dalle glandole sudoripare in formazioni epiteliali atipiche. A proposito delle quali si potrebbe pensare che il reperto istologico non corrispondesse perfettamente alla relativa malignità del tumore. Per quanto io abbia osservato formazioni cistiche ad epitelio in alcuni punti polistratificato, pure nell'insieme il reperto istologico sarebbe piuttosto quello di un adenoma; la diagnosi di adeno-carcinoma si fonda sull'accrescimento rapidissimo, sulla mancanza di limiti netti tra neoplasma e tessuti sani, sulla facilità della recidiva, sugli effetti sullo stato generale e perciò sui caratteri clinici di malignità. In ogni modo il caso mio dovrebbe distinguersi dall'adenoma benigno ed almeno chiamarsi adenoma sudoriparo maligno. Si entra così in una disquisizione inutile data la ammessa identità fra adenoma maligno ed adeno-carcinoma.

Riepilogando le descrizioni dei casi riportati, noi avremmo due tipi di carcinomi: il tipo del tumore di *Knauss*, al quale appartengono probabilmente quello di *Campanini*, quello di *von Noorden* e quello mio, il tipo multiplo di *Darier* al quale appartiene quello di *Antonelli*.

Si verrebbe così a stabilire, come per gli adenomi, l'esistenza di due tipi di carcinomi sudoripari: l'adeno-carcinoma (solitario), il carcinoma infiltrante (multiplo). I caratteri clinici del primo sarebbero: l'unicità del tumore, il rapido sviluppo, la mancanza o la mitezza del dolore, l'accrescimento assai notevole sul piano della cute sana, la relativa mollezza, la mancanza d'ingrossamenti delle glandole linfatiche vicine, la possibilità della recidiva, la relativa benignità. I caratteri istologici sono dati dalla presenza di formazioni tubulari o cistiche tappezzate da epitelio cilindrico alto in attiva proli-

ferazione. I caratteri clinici del secondo tipo sarebbero: la moltiplicità dei noduli, che, a differenza dell' adenoma multiplo, tendono a confluire in una placca o piastrone, la rapida diffusione in estensione e la rapida formazione di nuovi noduli, la dolenzia più spiccata, l' ingrossamento delle glandole linfatiche vicine. Al microscopio si osservano tubi solidi e nidi di epitelio cubico, che si infiltrano ovunque nel connettivo costituendo un vero carcinoma.

Io così ho tentato di riunire sinteticamente le notizie raccolte e le osservazioni mie su questi tumori della pelle. Si capisce che un tal tentativo difficilmente potrà dirsi riuscito, se si pensi alla scarsezza del materiale su cui si è fondato. Forse fra qualche anno, quando si siano potuti osservare altri casi di carcinomi sudoripari, sarà possibile uno studio più completo e meno imperfetto di questo mio.

Genova ottobre 1903.

Bibliografia citata nel presente lavoro.

Aitken, British med. Journal, 1899.
Antonelli, Clinica chirurgica, 1902.
Barret e Webster, British med. Journal, 1892.
Bartel, Zeitschrift für Heilkunde, 1900.
Billroth, Manuale di patologia chirurgica. Ediz. italiana, Napoli, 1868.
Borst, Die Lehre von den Geschwülste, 1902.
Brooke, British Journal of Dermatology, n. 47, 1892.
Campanini, Archivio ed Atti della Società italiana di Chirurgia, 1896. — Supplemento al Policlinico, 1895.
Christot, Gazette hèbdomadaire, 1866.
Darier, Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, 1889.
— in Pratique dermatologique, 1900.
Darier e Jacquet, Annales de dermatologie et de syphiligraphie, 1887.
Demarquay, Ref. Virchow's Jahrbücher, 1868.
Demouchy, De l'épitheliome pavimenteux. (Tesi di Parigi, 1867).
Elliot, Journal of cut. gen. urin. diseases, 1893.
Führer, Deutsche Klinik, 1850.
Gambier, Des tumeurs cutanées d'origine sudoripare. (Tesi di Parigi, 1878).

GAUCHER et GASTOU, Annales de dermatologie et de syphiligraphie, 1903
HÉNOCQUE e SOUCHON, Gazette hébdomadaire, 1866.
HOGGAN, Virchow's Archiv, Bd. 83, 1881.
HUMBERT, Bulletin de la Société anatomique, 1870.
JOURDAN, De l'adénome sudoripare. (Tesi di Parigi, 1872).
JUPUNOFF, Cyst-Adenoma sudoriparum. (Dissertazione di Würzburg, 1896).
KLEBS. Handbuch der pathologischen Anatomie, 1874.
KNAUSS, Virchow's Archiv, Bd. 120, 1890.
KROMPECHER, Ziegler's Beiträge, 1900.
LOTZBECK, Virchow's Archiv, Bd. 16, 1859.
LÜCKE. Die Lehre von den Geschwülsten. (Pitha-Billroth's Handbuch, 1869).
MALHERBE, Archives de médecine, 1885.
MÉNÉTRIER, in Traité de Pathologie Générale di Bouchard, 1900.
MOLINIER, Bulletin de la Société Anatomique, 1866.
v. NOORDEN, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1901.
OVION, Revue mensuelle de médecine et de chirurgie, 1879.
PETERSEN, Archiv für Dermatologie und Syphilis, 1892 e 1893.
RANVIER et CORNIL, Journal de l'anatomie et de la physiologie, 1866.
REMAK, Deutsche Klinik, 1854
RINDFLEISCH, Lehrbuch der path. Gewebelehre, 1866-1886.
RIGAUD, De l'épitheliome disseminé. (Tesi di Parigi, 1878).
SÉE, Annales de dermatologie et de syphiligraphie, 1903.
STILLING, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1877.
THIERSCH, Der Epithelialkrebs. Lipsia, 1865.
VERNEUIL, Archives générales de médecine, 1854.
—— Comptes rendus de la Société de Biologie, 1854.
—— Bulletin de la Société Anatomique, 1857.
—— Gazette hébdomadaire, 1857.
—— Gazette des hôpitaux, 1873.
—— Gazette médicale de Paris, 1885.
VIRCHOW, Die Krankhaften Geschwülste, 1863-1867.
—— Virchow's Archiv, Bd. 83, 1881.
WAGNER, Handbuch der allgemeinen Pathologie, 1874.
WALDEYER, Virchow's Archiv, Bd. 41, Bd. 55, 1867-1872.
WOOD, Edinburgh med. and surg. Journal, 1812 (?), (citato dai Hoggan e da Jupunoff).

Spiegazione delle figure.

Figura 1. — Tumore primitivo. — Derma in tutta vicinanza del tumore. — Tubuli sudoripari pressochè normali. — Leggera infiltrazione parvicellulare. (Ingrandimento 115 diametri).

Figura 2. — Nodulo recidivato. — Limiti fra derma normale e tumore. Attiva proliferazione epiteliale e dilatazione di un tubulo. — Vicino tubuli d'aspetto normale. — Infiltrazione parvicellulare. — (Ingrandimento 115 diametri).

Figura 3. — Nodulo recidivato. — Trasformazione di tubuli sudoripari Proliferazione epiteliale e dilatazione irregolare. — Infiltrazione parvicellulare. (Ingrandimento 115 diametri).

Figura 4. — Nodulo recidivato. — Come nella fig. 3. — Si tratta di un preparato della stessa serie ed a piccola distanza del precedente. (Ingrandimento 115 diametri).

Figura 5. — Nodulo recidivato. — Parte centrale del nodulo. (Ingrandimento 115 diametri).

Figura 6. — Tumore primitivo. — Parte centrale ove le cavità sono più ampie. (Ingrandimento 115 diametri).

FIGURA 1.

FIGURA 2. *A. Bongini*

Dott. Gustavo Lusena. — Sul carcinoma delle glandole sudoripare.

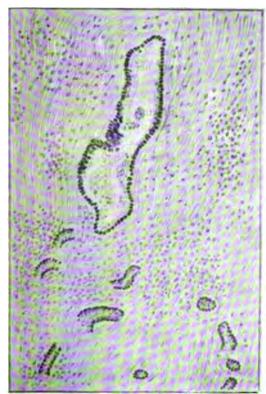
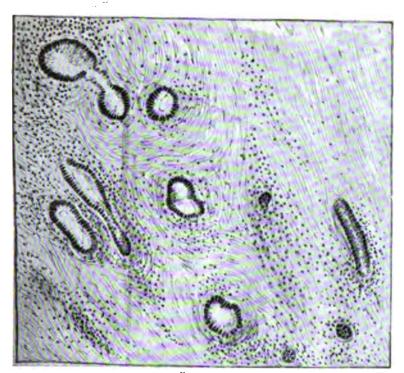
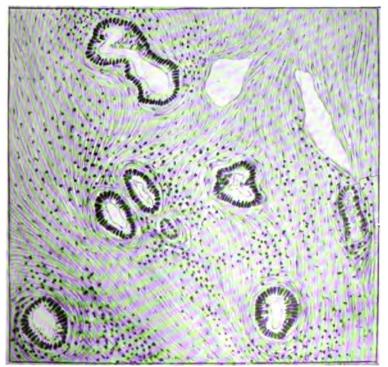



FIGURA 3.

FIGURA 4. *A. Bongini*

Firenze — Soc. Tip. Fiorentina — 2-1904.

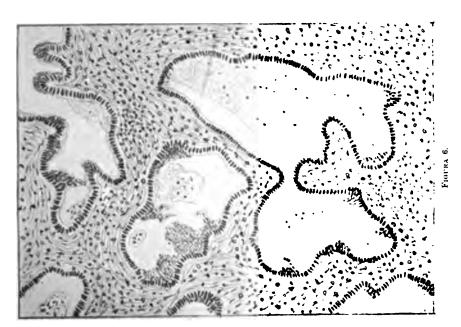
Dott. Gustavo Lusena. — *Sul carcinoma delle glandole sudoripare.*

FIGURA 5.

FIGURA 6.

A. Bongini

Firenze — Soc. Tip. Fiorentina — 2-1904.

Dott. Gustavo Lusena. — Sul carcinoma delle glandole sudoripare.

A PROPOSITO

DI

ALCUNI CASI DI NEURODERMITE CRONICA LINEARE

—

NOTA

DEL

PROF. V. MIBELLI

Direttore della Clinica Dermo-sifilopatica della R. Università di Parma.

Morfologi, fisiologi e patologi, clinici e sperimentatori si sono dati aiuto scambievole, in quest'ultimo decennio, per dimostrare e applicare quella teoria, della distribuzione in ordine segmentale, o metamerico, dei nervi spinali; la quale, intuita per la prima volta dal *Türck* nel 1856 (1), era rimasta per tanto tempo negletta, o per lo meno poco divulgata fra i medici, prima dei più recenti lavori in proposito. *Sherrington* (2) seguendo il metodo fisiologico sperimentale, *Bolk* (3) con ricerche anatomiche, *Allen Starr* (4), *Kocher* (5) e sopra tutti *Head* (6) con osservazioni cliniche, hanno maggiormente contribuito a mettere insieme i dati di fatto a sostegno della teoria metamerica; la quale alla sua volta ha già servito ad

(1) Luciani, *Fisiologia dell'uomo*, Vol. 2°, pag. 329, Milano, 1903.

(2) Sherrington Ch. S., *Experiments in Examination of the periferical disturbation of the fibres of the posterior roots of some spinal nerves.* (Philosophic. transactions of the royal Society, 1893).

(3) Louis Bolk, varii lavori in Morphologisches Jahrbuch, 1894 99.

(4) Allen Starr, *Local anaesthesia as a guide in the diagnosis of the upper portion of the spinal cord.* (Americ. Journ. of med. Sc., 1894 e Brain, 1894).

(5) Kocher, *Die Laesionen des Rückenmarks bei Verletzungen der Virbelsäule.* (Mittheilungen aus Grenzgebiete d. mediz. u. Chir., Bd. I, 1896).

(6) Head, *Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen.* Berlin, Hirschwald, 1898.

alcuni Clinici per la interpretazione fisiologica di certi fatti pertinenti alla patologia del sistema nervoso.

Un campo fecondo di applicazioni, che la nuova teoria offre alla patologia, è stato ben presto ravvisato, com'è facile intendere, nella speciale patologia dei morbi cutanei, e precisamente in merito alla questione, tante volte trattata, della distribuzione sistematizzata di certe dermatosi. Sono note, a questo proposito, anche al di fuori del cerchio limitato dei dermatologi, i recenti lavori di *Head* (1), di *Blaschko* (2), di *Brissaud* (3), di *Head* e *Campbell* (4), sulla topografia della zona eruttiva nell'*herpes zoster*, e le discussioni svolte in altre numerose pubblicazioni di minor conto, dalle quali risulterebbe dimostrato che la localizzazione e la distribuzione dei gruppi erpetici in questa malattia, corrispondono ad aree cutanee segmentali, a *dermatomi* (*Bolk*), corrispondenti a loro volta a una metameria spinale radicolare o rizomerica.

Ma anche di altre affezioni cutanee meno note alla generalità dei medici si è cercato di trovare nella stessa metameria cutanea la ragione della loro distribuzione particolare, limitata a ben circoscritti territori tegumentali. Così si è parlato di nevi a distribuzione metamerica, di sclerodermia localizzata a strisce a distribuzione metamerica, di distribuzione metamerica spinale della sifilide pigmentaria e di altre dermatosi sifilitiche circoscritte e zoniformi. In fine si è creduto di ravvisare anche nel modo di distribuirsi dell'esantema petecchiale nella porpora, del rash variolico, dell'esantema papulo-pustoloso del vaiuolo stesso e dell'eritema scarlattinoso,

---

(1) HEAD, Brain, 1893, 1894, 1896.

(2) BLASCHKO, *Beitraege zur topographie der äusseren Hautdecke.* (Archiv f. Dermat. u. Syphil., T. 43, pag. 37, 1898 e MRAČEK, Handbuch der Hautkrankheiten).

(3) BRISSAUD, *Leçons sur les maladies nerveuses.* Deuxième série, pag. 33 e segg., Paris, Masson, 1899.

(4) HEAD et CAMPBELL, *The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation.* London, 1900. Vedi in proposito anche la buona tesi di G. LANGEVIN, *Étude sur la métamérie cutanée en particulier dans le zona et les fièvres éruptives*, Paris, 1903.

una particolare predilezione per certi territori cutanei limitati, corrispondenti alla metameria radicolare (1).

A parte tutto quello che può esservi d'esagerato in una applicazione già tanto estesa, di un concetto teorico, che ancora richiede di essere meglio studiato, noi dobbiamo pur riconoscere che le nuove idee hanno giovato alla dermatologia, in quanto hanno dato occasione a nuove ricerche su alcune questioni che da qualche tempo erano state messe da parte: così quella delle relazioni fra malattie cutanee e affezioni del sistema nervoso, e l'altra, della parte che il sistema nervoso prende fra le condizioni regolatrici della localizzazione e distribuzione delle dermatosi sul territorio cutaneo. Indirettamente poi i nuovi studi hanno valso a richiamare l'attenzione dei dermatologi sopra alcuni fatti morbosi, di piuttosto rara osservazione, che apparentemente sono insignificanti, anche perchè difficilmente classificabili fra le dermatosi più note, ma che d'altra parte destano in chi li osserva una certa curiosità interrogativa per la loro strana limitazione in focolai lineari, che dànno l'idea di un sistema prestabilito.

È merito principalmente del *Balzer* e del *Blaschko* di aver raccolto in pubblicazioni monografiche tutto quel poco che si sa intorno a queste « *dermatosi lineari* ». Il *Blaschko* (2), avendo di mira principalmente lo studio della distribuzione dei nervi cutanei in relazione con alcune dermopatie, tratta nel suo lavoro, accanto al *zoster* e ai nevi sistematizzati, anche di questi casi che si trovano sparsi nella letteratura dermatologica recente, e descritti, ora come eczema, ora come psoriasi, ora come ittiosi, ora come lichen o neurodermite, notevoli soltanto per la loro figurazione lineare. Altri casi inediti, o sfuggiti al dermatologo berlinese, si trovano citati

---

(1) Nel già citato e ben noto libro del Brissaud si parla inoltre di molte altre affezioni cutanee, che in casi di limitata diffusione si opina siano distribuite in territori metamerici; tali sarebbero l'orticaria, l'eczema, la dermatite erpetiforme, la vitiligine, o perfino l'angiocheratoma, i fibromi e i lipomi molteplici. V. Brissaud, loc. cit., pag. 141 e seg.

(2) Blaschko, *Die Nervenvertheilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut.* Wien, 1901.

nelle memorie quasi contemporanee del *Balzer* (1); qualche altro caso nuovo infine è stato portato a conoscenza con le pubblicazioni casistiche di *Bertamini* (2) e di *Fischel* e *Pinkus* (3).

E così queste « dermatosi lineari » hanno finito per costituire una particolarità nosologica classificabile, da collocarsi, in ordine alla patogenesi, vicino alle dermatosi già note per la loro distribuzione analoga, quali il zoster, i nevi sistematizzati e la sclerodermia localizzata a strisce.

Con le osservazioni che seguono intendo di portare anche io un piccolo contributo clinico alla conoscenza delle dermatosi lineari propriamente dette e di prenderne occasione per fare una breve rassegna critica delle opinioni già discusse in proposito della loro patogenesi.

Osservazione I. — Ferrari Ines, di anni 7, di Parma, si presenta al Dispensario della Clinica Dermosifilopatica di Parma il 4 maggio 1901.

La madre che l'accompagna c'informa che da circa un mese la bambina accusa prurito alla parte posteriore dell'arto inferiore destro, dove da qualche giorno soltanto, avendola esaminata con un poco d'attenzione, ha riconosciuto la esistenza dell'alterazione cutanea, per la quale si è diretta alla Clinica. Nessun precedente morboso di qualche importanza: la bambina non ebbe mai altra malattia della pelle prima dell'attuale.

Regolarmente conformata, di aspetto sano, in buone condizioni di nutrizione, non presenta alcun che d'anormale sull'ambito cutaneo, eccetto che nella parte su ricordata come sede di prurito, alla regione posteriore dell'arto inferiore destro.

Quivi si osserva un'affezione cutanea eczemato-lichenoide, distribuita in un focolaio circoscritto, che ha la figura di un sottile nastro, svolgentesi in linea tortuosa irregolare, nel senso della lunghezza dell'arto, dal malleolo esterno fin presso la piega gluteo-femorale. Questa linea, come mostra la figura (fig. 1), s'inizia debolmente segnata sul dorso del piede, al davanti del malleolo esterno, di dove si dirige dap-

(1) BALZER et ALQUIER, *Les dermatoses linéaires.* (Archives générales de Médecine, Juin 1901). — BALZER et LECORNU, *Contribution clinique à l'étude des dermatoses linéaires.* (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1901, pag. 928). — Vedi anche la tesi di GRELAULT, *Contribution à l'étude des dermatoses linéaires.* Paris, 1901.

(2) BERTAMINI, *Zur Kenntniss der strichförmigen Erkrankungen.* (Archiv für Dermat. u. Syph., Bd. 62, pag. 35).

(3) L. FISCHEL und F. PINKUS, *Strichförmige Hautausschläge am Bein.* (Dermatologische Zeitschrift, 1902, pag. 123).

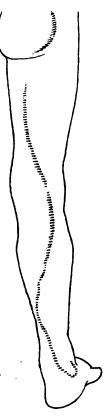
prima in basso, e quindi, curvandosi ad ansa attorno al malleolo, si porta in alto e verso il margine interno della gamba, incrociando molto obliquamente il tendine d'Achille; a metà circa della gamba si dirige nuovamente verso l'esterno, tanto da raggiungere quasi la linea del condilo esterno del femore, dal quale punto si piega ancora per portarsi sulla linea mediana posteriore della coscia, lungo la quale si perde insensibilmente a 10 cm. circa dalla piega gluteo-femorale.

Più in alto esiste sulla natica dello stesso lato altro focolaio morboso dello stesso aspetto, che disegna una linea curva diretta in alto, a convessità verso l'esterno. Questa linea si svolge per 7 cm. circa dalla piega gluteo-femorale in alto e un po' verso l'esterno, raggiungendo sulla superficie della natica la metà circa di una linea che fosse tirata orizzontalmente dal sacro al trocantere.

Figura 1.

I due focolai morbosi formano una rilevatezza nastriforme non più larga di 7 o 8 mm. e spiccano assai anche per il colorito roseo pallido e per l'aspetto irregolare secco e scabro della superficie loro. Risultano costituiti parte da elementi papulosi coerenti e parte da un infiltrato dermico superficiale uniforme coperto da scarse squame secche aderenti; ma qua e là esistono anche segni di essudazione rappresentati da minute vescicole e da squamo-croste. Sono sede di prurito piuttosto vivo, quasi continuo, ma esacerbantesi ad accessi.

Di questo caso, nel quale si aveva il tipo più perfetto di dermatosi veramente ed esclusivamente lineare, ottenni subito la fotografia, sulla quale ho calcato la unita figura: disgraziatamente però l'ammalata non si fece più vedere al Dispensario; nè mi è stato più possibile rintracciarla.

Osservazione II. — Barabani Pietro di anni 2 e mezzo di Roccabianca (Parma), si presentava al Dispensario il 17 di marzo 1902. Nato a termine, in condizioni normali, e senza la più piccola traccia di alterazioni cutanee: ha vivente la madre, della quale è il 14º figlio: il padre (da me curato) morì nel dicembre del 1901 per micosi fungoide a decorso rapido: una sorella è morta a 16 anni, dicono di tubercolosi (?); gli altri fratelli e sorelle sono tutti viventi e sani. Il nostro paziente fu allevato con allattamento artificiale e, sembra, senza gravi inconvenienti. Nel corso dell'allattamento fu affetto da eritema gluteo-crurale a forma erosiva semplice. Questa dermatosi si presentò più volte a intervalli nel primo anno di vita, e poi scomparve: nel lato

destro però ci vien detto che il rossore non si dissipò mai del tutto e che persistè più che mai il prurito: di qui avrebbero avuto origine le alterazioni che oggi si osservano.

Il bambino è ben nutrito e di aspetto sano, ma di carattere irrequieto, tanto che occorre molto tempo e pazienza per farlo posare davanti alla macchina fotografica. Evidentemente è tormentato da intenso prurito in corrispondenza della natica e della coscia a destra, dove infatti esiste una affezione cutanea, che subito si fa notare per la sua limitazione e per la sua distribuzione lineare. La dermatosi è costituita da rilevatezze papulo-vescicolari e papulo-erosive di un colorito rosso molto acceso largamente sfumate in roseo alla periferia, poco rilevate sul piano cutaneo, alcune ricoperte da sottile crosta giallastro-umidiccia. Per quel che riguarda i rapporti reciproci, gli elementi eruttivi sono riuniti in gruppi lineari, restando fra di loro coerenti e in molti

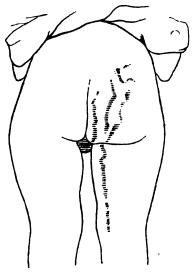



Figura 2.

punti propriamente confluenti. L'eruzione occupa la convessità della natica per un tratto di 9 a 10 cm. dalla piega gluteo-femorale in alto e di 4 a 5 cm. trasversalmente, da circa due dita di distanza dal solco intergluteo verso l'esterno; dalla piega gluteo-femorale si continua in basso sulla faccia posteriore della coscia fin quasi a raggiungere il limite superiore della regione poplitea. Sulla natica essa è distribuita e ordinata in tre gruppi nettamente distinti. Sono tre striscie tortuose come mostra la figura (v. fig. 2), non più larghe di 1 cm. nei punti di

massima larghezza, dirette un po' obliquamente dall'alto al basso e dall' interno verso la piega gluteo-femorale. Le due maggiori, situate più in fuori, inferiormente fanno capo a una sola, che raggiunge la piega e si continua direttamente con l'unica linea che rappresenta tutta la dermatosi nella regione femorale posteriore e che percorre questa longitudinalmente a poca distanza dal limite interno, arrestandosi, come si è già detto, a poca distanza dal limite superiore della regione poplitea. La più breve delle tre linee situate internamente, raggiunge essa pure la piega gluteo femorale, e di qui si continua direttamente nella regione perineale e sui tegumenti scrotali per un tratto di 2 cm. circa.

A parte la distribuzione lineare per sè, la malattia cutanea, dalla quale è affetto il bambino è notevole per la difficoltà di definirla con un battesimo diagnostico. Tenuto conto di alcuni suoi caratteri obbiettivi e del violento prurito, che vi si accompagna, si potrebbe parlare di prurigine con eczematizzazione secondaria al grattamento: è evidente però che, dato l'insolito modo di aggruppamento e di distribuzione degli elementi eruttivi, manca uno dei più importanti tra i dati obbiettivi per la diagnosi di prurigine.

Questo bambino, lasciato senza cura a scopo di studio, fu da me riveduto alla distanza di circa tre mesi dalla prima visita in condizioni presso a poco identiche. Per ultimo ho potuto visitarlo il 3 d'ottobre 1903 e ho trovato che la dermatosi esisteva ancora con la stessa precisa ubicazione e con gli stessi caratteri eczemato-pruriginosi di due anni addietro. L'unica differenza notabile consiste oggi in questo: che le tracce lineari della natica sono attualmente un po' confuse e in basso riunite in chiazza uniforme, d'aspetto lichenificato, mentre invece la linea unica mediana della coscia è ancora nettissima, sebbene non più larga di 3 mm. Del resto nessuna traccia d'alterazione cutanea, consimile o d'altra forma, si osserva in tutto l'ambito cutaneo fuori della primitiva sede del male, quale è indicata dalla figura.

Il bambino si è sviluppato normalmente e si trova in floride condizioni di salute: l'unico suo disturbo consiste in accessi di prurito violento, che lo colgono soltanto di notte e non tutte le notti.

Osservazione III. — Zambonini Camillo di anni 17, calzolaio di Parma. Si presenta al Dispensario il 13 di luglio 1902, accusando forte prurito all'arto inferiore sinistro, dove da varii giorni ha potuto constatare la presenza dell'attuale affezione cutanea. Nessun precedente morboso di qualche importanza. Il paziente è un giovinetto di statura alta e snella, regolarissima, piuttosto magro e sottile, ma di aspetto sano e robusto.

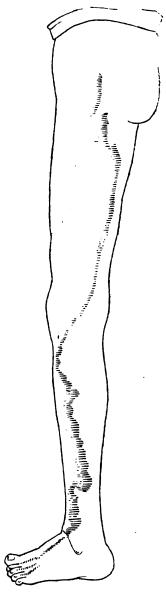
Nessuna traccia di nei o di altra anomalia di sviluppo. Sulla pelle, che è piuttosto grossa e di colorito bruno, esistono tracce di traumatismi recenti da grattamento in varii punti, e qua e là si osservano

piccolissime chiazze con leggera desquamazione pitiriaca; altrove si notano anche dei piccolissimi pomfi di un colorito più vivace; ma tutte queste alterazioni, (insignificanti del resto anche per il loro piccolo numero) sembrano riferibili a poca nettezza, (in parte a pulci e a pidocchi), e non hanno alcun rapporto con la dermatosi pruriginosa dell'arto inferiore sinistro, per la quale il paziente è ricorso al Dispensario

Questa è rappresentata da un'alterazione cutanea a carattere infiammatorio infiltrativo superficiale e desquamativo, circoscritta in un focolaio nastriforme, il quale percorre l'arto inferiore in tutta la sua lunghezza, tracciando una linea irregolare, che, dalla regione glutea, si porta sino alla punta del piede, salvo brevissime interruzioni e modificazioni, come si può vedere dall'annessa figura (v. fig. 3).

Figura 3

Questa linea si inizia superiormente sulla convessità della natica, a 7 cm. in dentro del gran trocantere, e a 5 cm. di distanza dalla piega gluteo femorale. Qui subisce una brusca interruzione, e vi si accolla un secondo, assai più lungo, tratto lineare, che, dalla piega gluteo-femorale si porta in basso sulla regione mediana della linea crurale posteriore, e, dopo aver subito una brusca deviazione, a poca distanza della piega gluteo-femorale, con un decorso rettilineo, assai regolare, un po' obliquo verso l'esterno, raggiunge il limite esterno della regione poplitea, all'altezza della linea interarticolare femoro-tibiale, dove si interrompe. Dopo un'interruzione di 2 cm. circa, la stessa figura lineare si ripresenta all'altezza della testa del perone, e di qui, lungo il margine esterno, della gamba, con anda-

mento tortuoso, passando sopra il malleolo esterno, si porta sul dorso del piede, che percorre, lungo la linea mediana, fin presso la base delle dita. A questo punto la linea subisce una terza interruzione, e tosto le fanno seguito altre tre piccole linee che percorrono la faccia dorsale del 2°, 3° e 4° dito respettivamente.

La dermatosi, come si è detto, ha i caratteri di una cronica dermite superficiale infiltrativa e desquamativa. L'infiltrato forma una rilevatezza nastriforme piuttosto sensibile e nettamente delimitata sul piano cutaneo, come quello di una efflorescenza psoriasica a completo sviluppo, alla quale in parte può essere rassomigliato; esso però non risulta costituito dalla coerenza di più efflorescenze aggruppate in serie lineare, ma forma un rilievo continuo nastriforme, salvo le interruzioni su ricordate. D'altra parte le squame paracheratosiche che se ne distaccano sono ben lontane dal rappresentare il rivestimento squamoso caratteristico dell'efflorescenze psoriasiche: esse si direbbero piuttosto le squame di un processo eczematoso; e ciò tanto più inquantochè di fatto lungo la faccia esterna della gamba la dermatosi assume i caratteri di un processo eczematoso esplicito, che posteriormente è limitato da un margine infiltrativo lineare in continuazione con quello della coscia, e anteriormente va perdendosi a grado a grado verso la pelle sana.

L'ammalato non sa dire con precisione da quanto tempo datino queste alterazioni. Ricorda soltanto che da alcuni mesi è molestato da prurito all'arto affetto, e che più recentemente il male si è diffuso sulla faccia latero-anteriore della gamba. Tenuto senza cura a scopo di osservazione, è venuto qualche altra volta, a mia richiesta, all'ambulatorio, e più recentemente il 28 agosto 1908. Anche in quest'ultima visita si trovò inalterato l'aspetto della dermatosi, sia per la sua figurazione lineare nettissima, sia per gli altri caratteri obiettivi; per modo che una diagnosi esatta, fra le forme nosologiche note e classificate, rimaneva anche allora impossibile.

* * *

Ora questa indeterminatezza dell'aspetto obiettivo e la difficoltà inerente di riportarlo all'una o all'altra delle più frequenti dermopatie flogistiche superficiali, costituisce un lato comune di queste strane dermatosi nastriformi. Dei miei tre casi, il primo, come si è visto, si sarebbe potuto indicare come eczema lichenoide e ravvicinarlo alla neurodermite cronica circoscritta del *Brocq*, il secondo ricordava la prurigine mite infantile eczematizzata, il terzo si accostava un po' più alla psoriasi; ma con tutto ciò non si sarebbe potuto, a rigor di termini, diagnosticarli rispettivamente, nè come neuro-

dermite cronica circoscritta, nè come prurigine, nè come psoriasi.

Così, fra i primi casi pubblicati nell'ultimo ventennio, quello di *Frank Shearar* [1] è descritto come un caso di eczema, quello di *Unna-Philippson* (osservazione I [2]) è dato come ittiosi, il caso di *Thibierge* [3] è descritto come psoriasi, quello di *Hallopeau* et *Jeanselme* [4] fu presentato come un nevo lichenoide, quello di *Touton* [5] come neurodermite cronica verrucosa, quello di *Hugo Mayer* [6] pubblicato come lichen ruber, e altri ancora descritti come lichen. Ma già a proposito del caso presentato dal *Touton*, *Jadassohn* [7] aveva espresso l'opinione, che siffatte dermopatie lineari non si potessero riportare alle dermatosi flogistiche comuni e che dovessero essere considerate come « nevi lineari » nella categoria dei nevi sistematizzati pruriginosi: opinione questa che era già prevalsa per il caso di *Hallopeau* et *Jeanselme*, presentato alla Società dermatologica francese, dove, non che fare obiezioni alla diagnosi di nevo, se ne prese anzi occasione per rilevare che il concetto di « nevo » deve avere una estensione maggiore di quello che non sia comunemente ammesso. E dalle discussioni sorte in proposito si rileva intanto che differenze sostanziali non esistano fra i casi singoli che sono indicati con diagnosi tanto diverse, e che nessuno corrisponda in modo esatto alla formula diagnostica che gli è attribuita.

---

(1) Frank Shearar, *Case of eczema following the cours of the small sciatic and saphenous nerves.* (The Glascow medical Journal, Febr. 1885).

(2) Philippson, *Zwei Fälle von Ichthyosis cornea partialis.* (Monatshefte für prakt. Dermat., Bd. XI, 1890).

(3) Thibierge, *Un cas de psoriasis avec localisations prédominantes sur le territoire du nerf saphène interne gauche et des nerfs musculo-cutanés du plexus brachial.* (Annales de Dermat. et de Syphil., 1893, pag. 1185).

(4) Hallopeau et Jeanselme, *Sur un naevus lichènoïde en série linéaire correspondant aux lignes de Voigt.* (Annales de dermat. et de Syphil., 1894, pag. 1278).

(5) Touton, *Ein Fall von « Neurodermitis » linearis chronica verrucosa.* (Verhandl. der deutsch. dermat. Gesell., V. Congr., 1896, pag. 418).

(6) Hugo Meyer, *Ein Fall von Lichen ruber in der inneren Voigt'schen Grenzlinien der unteren Extremität.* (Archiv. für Dermatol. u. Syphilis, Bd. 42, pag. 59, 1898).

(7) Jadassohn, *Verhandl. d. deutsch. dermat. Gesell.* (V. Congress, 1896, pag. 432).

In seguito poi si sono pubblicati altri casi del genere con diagnosi meno assoluta, come quello di *Leven* [1] dal titolo « Dermatosis linearis neuropathica », quello di *Balzer* et *Mercier* [2] presentato come trofoneurosi lichenoide a striscia lineare, quello di *Sternthal* [3] descritto come « Strichförmiger Hauterkrankung: Eczem? »; e, mentre *Jadassohn* [4], in seguito a nuove osservazioni sue proprie, abbandona l'idea di considerarli come nevi, il *Brocq* esprime l'avviso, che fra questi casi di dermopatie lineari sieno da distinguersi due categorie diverse di fatti, che cioè, ora si tratti di dermatosi nettamente definite, *dal punto di vista della lesione elementare*, ora di dermatosi, « il cui tipo eruttivo *non sembra puro* » [5].

Infine, a tre anni di distanza, il *Blaschko*, nella sua pregevolissima monografia al Congresso dermatologico di Breslavia [6], dopo avere enumerato le diverse forme cliniche e le diverse loro combinazioni che sono osservabili nel gruppo delle dermatosi lineari, concludeva col dire: « È infine possibile che, accanto alle ricordate affezioni cutanee (nevi, eczema, psoriasi, lichen planus, lichen simplex), vi sia anche una speciale malattia *sui generis*, una dermite o neurodermite lineare — eczema lineare lichenoide ».

Ora questo, che il *Blaschko* ravvisa quasi timidamente come ultima ipotesi, sembra a me invece debba essere affermato come legittima resultanza dello studio delle osservazioni fin qui raccolte di dermatosi lineari tipiche [7]; nelle quali si

---

(1) Leven, *Ein Fall von Dermatosis linearis neuropathica.* (Deutsch. med. Wochen., No. 41, 1897).

(2) Balzer et Mercier, *Trophonéurose lichenoïde en bande linéaire* ec. (Annales de Dermatol. et de Syphil., 1898, p. 258).

(3) Sternthal, *Verhandlung der deutschen dermatol. Gesell.* (VI Congress, Wien., Braumüller, 1899, pag. 260). — Vedi anche Neisser's, *Stereoskopisch. mediz. Atlas*, Fasc. XVII, tavola 201.

(4) *Verhandl. d. deutsch. dermatol. Gesellschaft.* (VI Congresso, Seduta 31 Maggio 1898, Wien, Bräumüller, 1899, pag. 260).

(5) Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1898, pag. 261.

(6) Lavoro sup. cit. È pubblicato come appendice ai *Verhandlungen der deutsch. dermatol. Gesellsch.* (VII, Congress, zu Breslau in Mai 1901).

(7) I casi noti, di dermopatie lineari, localizzati nell'arto inferiore, come nei tre casi da me descritti, trovansi nelle pubblicazioni già citate: Shearer (1885), Philippson (1890), Thibierge (1893), Hallopeau et Jeanselme (1894), Touton (1896), Leven (1897), Balzer et Mercier (1898), H. Meyer

riconosce un cronico processo infiammatorio superficiale essudativo e desquamativo, con lieve infiltrazione dermica, accompagnato da prurito, talora vivissimo, che non ha tendenza a guarire spontaneamente, e risente anche assai poco delle cure locali impiegate; di un cronico processo infiammatorio, che non può identificarsi, nella sua espressione clinica, con alcuna delle dermatosi flogistiche superficiali più comuni, eczema, psoriasi, lichen, stati ittiosici, alle quali più sembra ravvicinarsi. Se anche è giusta l'affermazione del *Brocq*, che vi sono casi di psoriasi tipica, di lichen tipico, di tipico eczema, a distribuzione lineare, è un fatto che ciò non sembra essere stato troppo ben dimostrato fin qui; mentre invece risulta che nei casi a distribuzione lineare più chiara, in quelli specialmente localizzati alla faccia posteriore dell'arto inferiore, che sono di gran lunga i più numerosi, si tratta quasi sempre di alterazioni cutanee che il *Brocq* qualificherebbe come *ambigue o miste*, il cui tipo eruttivo, direbbe lo stesso *Brocq*, *non sembra puro.*

E non è senza importanza il riconoscere questa ambiguità o indeterminatezza del tipo dermatografico delle alterazioni; non è senza importanza lo stabilire, in conseguenza, che il solo carattere positivo, per il quale queste affezioni cutanee acquistano il significato di dermatosi *sui generis*, consiste unicamente nella loro localizzazione e distribuzione lineare. Poichè, una volta ammesso ciò, a parte qualsiasi altra condizione etiologica coefficente, o determinante occasionale, è evidente che la patogenesi di queste forme morbose deve essere intimamente connessa con quelle stesse condizioni patogeni-

---

(1893), BALZER et LECORNU, BALZER et ALQUIER (1899), BERTAMINI (1901), BLASCHKO (1901), FISCHEL e PINKUS (1902). A queste sono da aggiungersi le seguenti: J. HELLER, *Strichförmige Hauterkrankungen der unteren Extremität.* (Internation. Atlas seltener Hautkrankheiten, Fasc. 12, 1898). HALLOPEAU et CONSTENSOUX, *Sur deux cas de dermatoses en ruban d'une extrémité inférieure.* (Annales de dermatol., 1898, pag. 1120). HALLOPEAU et GARDNER, *Sur un cas de lichen de Wilson en bandes.* (Ibidem, 1899). Altri casi (TOUTON, JADASSOHN, HARTUNG, LEDERMANN, OPPENHEIMER, RONA) sono citati nella stessa monografia del BLASCHKO.

che, che ne determinano la particolare localizzazione e distribuzione.

È ormai accertato che le linee che queste dermatosi tracciano sulla superficie cutanea decorrono nello stesso senso delle linee direttive dell'architettura cutanea, cioè a dire nella direzione delle creste malpighiane interpapillari; alla quale corrisponde la direzione delle serie delle papille, della fendibilità cutanea, delle correnti dei peli, e la distribuzione dei coni circolatori superficiali nella rete vascolare sanguifera. Ma questa circostanza, della quale il *Blaschko* ha dato una luminosa prova con delle figure schematiche, che riproducono i tracciati di tutti i casi di dermatosi lineare raccolti nella letteratura medica e al tempo stesso rappresentano le linee dell'architettura cutanea, dimostra soltanto che per il modo come sono dirette le dermatosi lineari non differiscono dal modo di distribuzione che sogliono tenere anche le dermatosi comuni a tipo eruttivo con focolai elementari molteplici.

Ciò che caratterizza la localizzazione speciale di queste così dette dermatosi lineari non è la direzione dei tratti lineari, ma soltanto la circoscrizione delle alterazioni in focolai così limitati. Si tratta di trovare la ragione di questa particolare limitazione.

Non è il caso di riportare in una breve nota le discussioni fatte in proposito e compendiate nei già citati lavori del *Blaschko* e del *Balzer*. Soltanto mi limiterò ad accennare i punti fondamentali sui quali verte la discussione stessa, perchè si possa apprezzare l'opportunità di altre ipotesi.

Trattandosi di dermatosi a focolaio limitato, molto limitato e ben circoscritto, a prima giunta si è indotti a pensare, per ragioni di analogia, che il focolaio stesso lineare debba corrispondere a un territorio cutaneo, che sia innervato da un distinto gruppo di fibre nervose, e che un'alterazione primitiva di queste sia la condizione patogenica principale del processo cutaneo e l'unica determinante della sua particolare limitazione. Ma questa spiegazione, se è accettabile e accettata per certe dermatosi a focolaio limitato zoniforme, come, prima fra tutte, l'*herpes zoster* e quindi la sclerodermia circoscritta,

certi nevi ecc., non è minimamente sostenibile per i casi di dermite lineare, qui da noi considerati; sia perchè manca qualsiasi prova diretta dell'alterazione nervosa, che si vorrebbe addurre in ipotesi, sia perchè il tratto di pelle che le dermatosi stesse occupano non corrisponde, nè all'area di distribuzione di un nervo periferico o di una radice spinale, nè a più radici spinali susseguentisi in serie, nè a un tratto continuo di midollo spinale, ma è invece per lo più tanto esteso, da interessare contemporaneamente i territori di distribuzione terminale di più e diversi gruppi nervosi, anche distanti l'uno dall'altro.

Per queste speciali dermatosi lineari pertanto ha avuto invece un certo credito l'ipotesi più probabile e più conciliativa del *Philippson* (1890), che cioè il loro decorso lineare corrisponda a quelle *linee limitanti* (*Grenzlinien*), che *Cristiano Augusto Voigt* indicava sin dal 1856 a circoscrivere i grandi territori di distribuzione terminale dei nervi periferici. A queste linee difatti corrisponde con molta precisione il tracciato lineare in diversi casi specialmente localizzati agli arti inferiori. È noto che il significato di queste linee limitanti, secondo lo stesso *Voigt*, (in ciò seguito dal *Philippson* e dal *Blaschko*), è più che altro embriologico. La direzione di accrescimento della pelle segue il decorso delle fibre nervose (*Voigt*), cosicchè ai singoli territori d'innervazione periferica, indicati da *Voigt*, corrispondono aree cutanee, nelle quali la pelle è cresciuta secondo una data direzione, e le linee del *Voigt* non sono altro che la delimitazione di due segmenti di pelle che hanno avuto nella vita embrionale una direzione di accrescimento differente (*Philippson*), e che, originariamente distanti, sono cresciuti in seguito a contatto l'uno dell'altro (*Blaschko*). Perciò in corrispondenza di esse linee, lungo le quali avvengono, nei primi periodi della vita embrionale, forti spostamenti di singoli territori cutanei nei loro rapporti reciproci, si avrebbero, per questa condizione embriologica, altrettante zone naturalmente predisposte ad alterazioni patologiche e specialmente ad anomalie di sviluppo.

Questa spiegazione è stata data dapprima per i nevi,

ma può valere anche per le dermatosi lineari flogistiche qui prese in considerazione, come lo riconosce lo stesso *Blaschko* quando ammette che « là dove sono avvenuti nella vita embrionale sì importanti cangiamenti nella direzione di accrescimento, si costituisce in seguito una condizione di minore resistenza, per la quale si formano nevi o *altre dermatosi* ». Non altrimenti si era pronunziato il *Brocq* nel 1898, ammettendo in certi soggetti la esistenza « di alterazioni congenite della pelle, tali che certe regioni zoniformi del tegumento sieno in stato di maggiore vulnerabilità, costante o transitoria, e che sia allora su questi territori che si sviluppano di preferenza certe dermatosi come quelle lineari ».

Ora, con questa interpretazione del significato embriologico e patogenico delle linee del *Voigt*, è evidente che esse linee vengono già a rappresentare una manifestazione della originaria costituzione segmentale del corpo. Ciò fu notato fino dal 1891 dal *Pečirka* [1], il quale fu, credo, il primo ad ammettere che i nei lineari hanno una distribuzione metamerica, e fu espresso poi meglio dal *Blaschko* nel 1895 [2], quando a proposito del tipo metamerale di distribuzione degli stessi nei lineari, identificava i singoli segmenti cutanei metamerici con i già ammessi territori di accrescimento.

In seguito poi queste stesse ipotesi hanno ricevuto maggiore determinatezza per gli studi del *Bolk*, le cui resultanze sono specialmente applicabili al caso delle dermatosi lineari flogistiche, qui da me considerate, che trovansi esclusivamente localizzate agli arti. Infatti le ricerche morfologiche del *Bolk* hanno portato a riconoscere che agli arti i singoli segmenti cutanei, o *dermatomi*, sono ordinati in modo che tutti fanno capo a una linea comune mediana, diretta lungo l'asse del membro, detta *linea assiale* o *limite differenziale* (*Differenzierungsgrenze*). Accade, secondo il *Bolk*, che quando gli arti incominciano a formarsi, nelle prime settimane di vita embrionale,

(1) Citato da Blaschko in loco sup. cit.

(2) Alexander, *Ein Fall von Naevus linearis unius lateris*. (Dermatologische Zeitschrift, 1895, pag. 343), und Blaschko, *Bemerkungen zu vorst. Aufsatz*. (Ibidem, pag. 361).

e a sporgere come gemmazioni laterali perpendicolarmente all' asse del corpo, i dermatomi che vi corrispondono, trascinati lungo questa sporgenza, subiscono uno spostamento, una rotazione di angolo retto, in modo che, mentre prima erano perpendicolari all' asse del corpo, divengono invece perpendicolari all' asse del membro: si distribuiscono così i dermatomi allineati perpendicolarmente sopra una linea assile che separa in due serie quelli che nella situazione primitiva erano anteriori, da quelli che erano posteriori al punto nel quale si era iniziata la primitiva formazione dell'arto.

Ora, se è vero, come già *Sherrington* ammette, che le linee assiali del *Bolk* corrispondono per la loro topografia alle linee che già il *Voigt* indicava quarant'anni prima con tutt' altro intendimento e che da lui presero il nome, tanto più possiamo dire che queste linee del *Voigt* sono linee di segmentazione metamerica, e che le dermatosi lineari degli arti tengono effettivamente una distribuzione in ordine metamerico.

Intanto è innegabile che le linee assiali del *Bolk* rappresentano le linee principali di orientamento delle dermatosi lineari del tipo da noi studiato. Quanto poi alle deviazioni dal rigoroso tracciato di queste linee, che si osservano da caso a caso e in un medesimo caso, si potrebbero attribuire a differenze individuali che indubbiamente esistono anche nel piano di sviluppo ontogenico. Ma, se si tien conto dei nuovi dati, dei quali ora abbiamo fatto menzione, sulla metameria degli arti, gli stessi fatti si possono spiegare anche altrimenti e meglio che con la semplice teoria delle linee del *Voigt;* giacchè s' intende facilmente che, se lungo la linea assiale deve determinarsi più facilmente e più spiccatamente che altrove la predisposizione morbosa, questa stessa disposizione può tuttavia esistere, e per ragioni identiche, anche lungo le linee di contatto dei singoli dermatomi che fanno capo alla linea assiale dell' arto.

Questa interpretazione embriologica, come già dicemmo, si è fatta valere tanto per quelle alterazioni formative che si raggruppano sotto il titolo di nei, quanto per le dermatosi che essenzialmente consistono in un processo flogistico. Se non

che, per le prime può bastare la semplice ipotesi, che si abbia un'anomalia di sviluppo là dove più dermatomi subirono stiramenti o spostamenti nei primordî della vita embrionale, e non è punto necessario ammettere un'alterazione del sistema nervoso centrale come primo movente per spiegarla. Mentre invece, quanto alle dermatosi flogistiche, specialmente se si tien conto dei fenomeni di alterata sensibilità che in esse si osservano (prurito) e del tipo più prossimo (nevrodermite), al quale è lecito riportarle nella loro obiettività dermatografica, non si può dimenticare la circostanza del rapporto funzionale dei dermatomi coi neurotomi; ed è anzi ragionevole il pensare che, a parte la condizione anatomica embriologica predisponente, già accennata, intervenga un disturbo d'innervazione a determinare il processo di dermite nei tratti cutanei lineari predisposti.

E tanto più è opportuno non trascurare questo lato della questione, per la importanza che potrebbe assumere in seguito alla recente scoperta del *Langelaan*, nella quale a me par di vedere una nuova luce per la interpretazione patogenica delle dermatosi lineari pruriginose da noi studiate. È noto che il *Langelaan* [1] ha poturo stabilire con certezza, e la sua scoperta è stata poi controllata dal *Coenen* [2], che nella pelle di persone anche sane esistono dei tratti lineari che sono, in confronto della pelle circostante, *iperalgesici*. È quindi ragionevole l'ipotesi che queste *iperalgesie lineari*, che esistono anche allo stato normale, costituiscano una condizione predisponente a dermatosi pruriginose, nelle limitate zone ove si esplicano; specialmente se si considera che esse, per quanto presentino lievi differenze da individuo a individuo, si dirigono tuttavia principalmente nel senso della lunghezza degli arti, e il loro tracciato, negli schemi che se ne sono pubblicati, presenta qui una grande analogia col tracciato delle dermatosi lineari stesse.

Sarà compito di future ricerche anatomiche e fisiologiche

---

(1) Louis Coenen, *Over de periphere uitbreiding van de achterwortels van het ruggemerg.* (Tesi di Laurea. Amsterdam, F. Van Rossen, 1901).

(2) Luciani, *Fisiologia dell'uomo,* Vol. II, pag. 337.

lo stabilire se e quanto le « linee iperalgesiche » del *Langelaan* corrispondono coi dermatomi del *Bolk*, dei quali sembra fin qui che rappresentino la parte marginale, dove avviene la sovrapposizione, o embricatura, fra due dermatomi contigui. Frattanto però è utile tener presente: che fatti patologici come questi, delle neurodermiti lineari degli arti, se anche si accordano con la teoria metamerica, attendono pure da qualche altro lato una più completa interpretazione; e che questa si potrà utilmente ricercare con lo studio topografico della sensibilità cutanea, secondo l'indirizzo indicato dal *Langelaan*, prescindendo anche dai rapporti che le linee iperalgesiche possono avere colle aree cutanee della segmentazione metamerica stessa.

Parma, ottobre, 1908.

Istituto d' Anatomia patologica, diretto dal Prof. P. Foà.

DELL'INNESTO DELLA CAPSULA SURRENALE FETALE.

RICERCHE

DI

UMBERTO PARODI.

L'innesto della capsula soprarenale adulta venne compiuto con vario esito da varii sperimentatori. Alcuni di questi, e sono in minor numero, diedero dell'innesto una descrizione istologica, altri invece considerarono l'innesto stesso dal punto di vista della sua funzionalità, senza darne una esatta descrizione istologica.

Canalis nel 1887, studiando più particolarmente la rigenerazione del parenchima capsulare, ebbe occasione di lasciar liberi nella cavità addominale alcuni pezzetti di capsula; di questi mai trovò traccia all'autopsia.

Soltanto, quattro volte, in cui aveva innestato il piccolo pezzo in una piccola ferita del rene, dopo un lasso di tempo variabile da 2-3-4 a 15 giorni, lo trovò rivestito di fibrina nei primi giorni, e di connettivo al 15° giorno. Rilevò in modo costante la necrosi, e l'inizio del riassorbimento del piccolo pezzo innestato.

Abelous (1892), nel sacco linfatico di rane capsulectomizzate introdusse un frammento di capsula surrenale, tentando riconoscere se questo trapianto attenuava i sintomi morbosi, che dalla capsulectomia derivavano. Su 30 esperienze, otto furono, secondo l'autore, positive; benchè in

queste i frammenti di capsula non avessero contratto alcuna aderenza coll'ambiente in cui erano stati trapiantati. Tuttavia l'A. crede di poter concludere che, come il corpo tiroide così le capsule surrenali agiscano per azione chimica, perchè basta innestare questi organi per impedire la morte degli animali capsulectomizzati.

Boinet (1895), d'altra parte, crede che l'innesto intraperitoneale di una capsula, fatto immediatamente dopo la sua asportazione, non prolunga sensibilmente l'esistenza degli animali (ratti).

Gourfein (1896) fece esperienze nel senso di *Abelous*. L'A. prendeva da una rana una parte del rene, con la capsula soprarenale aderente, e la metteva nel sacco linfatico di un'altra rana. Ristabilito l'animale, ne cauterizzava le capsule dopo 6-16-20 giorni dall'innesto.

Se la seconda operazione era fatta dopo sei giorni dalla prima, l'A. otteneva che la vita dell'animale si prolungasse da 10 a 23 giorni.

All'autopsia, però, trovava che l'innesto era leggermente aderente ai muscoli dorsali per mezzo di connettivo; che la capsula innestata era atrofizzata e decolorata. Cauterizzando le capsule della rana, in cui era stato fatto il trapianto, dopo 16-20 giorni, gli animali sopravvivevano 44 giorni, benchè, anche in questo caso, la capsula innestata fosse diminuita di volume, e decolorata. L'A. non dà una esatta descrizione istologica dell'organo innestato. Tentò poi l'innesto eteroplastico dalla cavia alla rana, e sempre negativo fu il risultato.

Il *De-Dominicis* incluse nel rene sinistro dei cani la capsula surrenale sinistra; estirpava dopo un certo tempo la capsula destra e sebbene gli elementi dell'organo trapiantato si conservassero tuttavia, i cani morivano dopo l'estirpazione della capsula destra, come gli animali totalmente capsulectomizzati.

Hultgreen et *Anderson* (1899), in un gatto ed in due conigli trapiantarono sotto l'aponevrosi lombare la capsula, che nella stessa seduta avevano estirpato. All'autopsia non ri-

scontrarono traccia dell' innesto. Concludono quindi che lo innesto di capsula surrenale ha un esito negativo.

Strehl e *O. Weiss* (1901) innestarono capsule soprarenali intere o spezzettate, sia tra la muscolatura delle pareti addominali, sia nella cavità addominale, sempre con esito negativo. Innestarono anche nel rene e nel fegato e mai ottennero un attecchimento.

Il *Poll* nel 1899, ottenne qualche risultato positivo dello innesto di capsula surrenale. Studiò le modificazioni istologiche della capsula surrenale trapiantata. Innestò nei ratti giovani (6-8 settimane), di media età, ed adulti. Estirpava la capsula surrenale sinistra, che subito innestava o sotto la pelle del dorso, o nei muscoli del dorso (41 esperienze) o nel peritoneo (2), o sotto la dura madre (1). Secondo l'A., in un primo tempo, le cellule della zona glomerulosa, e della parte più esterna della fascicolata, si tramutano in formazioni grosse poliedriche, qualche volta pigmentate che si distruggono dando luogo a granuli di pigmento, e a sferette di grasso. Le cellule invece della parte più interna della fascicolata, quelle della zona reticolare, e della sostanza midollare si distruggono dando luogo ad un focolaio centrale necrotico. Questo focolaio necrotico viene man mano riassorbito nel decorso della seconda settimana, mentre cellule giganti si formano a spese della zona glomerulosa, e della parte esterna della fascicolata; tali cellule giganti più non si osservano quando il riassorbimento è terminato. Nel decorso della quarta settimana formansi nella capsula ammassi di cellule che simili alle cellule corticali, e specialmente a quelle della zona glomerulosa, se ne distinguono per uno spessore minore del protoplasma, e che differenziandosi man mano danno luogo ad elementi corticali. Secondo l'A. l'innesto intramuscolare rende il doppio del sottocutaneo — gli innesti sotto la dura madre e nel peritoneo, hanno evoluzione molto più lenta. — Gli innesti hanno esiti favorevoli soltanto nei ratti giovani e di media età.

Schmieden (1902) in una breve nota comunica di aver ottenuto attecchimenti favorevoli di capsule soprarenali nei

conigli. L'A. non innestò capsule intere, bensì pezzi di capsula che erano circa un quarto del volume totale dell'organo.

Christiani M^{eur} e M^{me} pubblicarono nel novembre del 1902 i risultati delle loro ricerche sull'innesto delle capsule surrenali adulte nei ratti.

Estirpavano a questi una capsula che lasciavano libera nella cavità addominale. Alcune volte spezzettarono la capsula. Negli innesti di capsula integra ottennero sempre un attecchimento della sostanza corticale.

Gli Autori, ad 11 mesi e 7 giorni dall' atto operativo riscontrarono la presenza di un innesto ancora ben conservato. L' innesto di capsula surrenale, secondo gli Autori, non è funzionale, perchè manca in esso la sostanza midollare.

L' unico Autore che in particolari condizioni innestò del tessuto capsulare fetale fu il *Galeotti.* Questi stemperava tal tessuto in una soluzione fisiologica di NaCl, e lo introduceva così stemperato, in una piccola ferita fatta nel rene. Il tessuto capsulare così innestato dava luogo, per proliferazione, ad aree di tessuto che ricordava quello della capsula fetale donde proveniva. Già al 52° giorno l'A. notava la quasi completa scomparsa dell'area neoformata.

Albarran e *Imbert*, nei cani inclusero la capsula surrenale sinistra in una ferita del rene. Sacrificarono i cani dopo uno-tre mesi. In generale ottennero un riassorbimento dell'innesto. In due casi ottennero un risultato particolare; in uno, l' « evoluzione adiposa » della capsula; nell'altro caso una trasformazione cistica dell'innesto.

Le esperienze di *Leopold*, dello *Zahn*, di *Fischer*, di *Birch-Hirschfeld* e *Garten*, di *Saltykow*, di *Carlo Foà*, dimostrano che i tessuti embrionali e fetali hanno maggiore la potenzialità d'attecchimento e di proliferazione quando sieno attecchiti. Il Dott. *Vanzetti*, nel Laboratorio d'Anatomia patologica di Torino, innestò la tiroide fetale in varii tessuti (sottocutaneo, intramuscolare, rene, midollo delle ossa) ed ottenne sempre esiti favorevolissimi; nel midollo delle ossa particolarmente la tiroide embrionale attecchisce in modo completo, e prolifera attivamente quando sia attecchita.

Tali ricerche mi indussero a tentare l'innesto della capsula fetale, sperando di poterne ottenere il completo attecchimento. All'attecchimento completo della capsula surrenale si oppongono però difficoltà varie:

1° L'organo consta di due sostanze, corticale e midollare, delle quali la seconda posta più centrale, offre minore la possibilità di essere prontamente vascolarizzata.

2° La sostanza midollare consta di elementi delicati poco resistenti.

Io, innestando la capsula fetale, fondavo le mie speranze di completo successo sui fatti seguenti:

1° Io innestavo un organo naturalmente piccolo, e quindi più facilmente vascolarizzabile.

2° Talvolta, e specialmente in feti di lunghezza minore la sostanza midollare della capsula non è avvolta in modo completo dalla corticale ma dal centro dell'organo si spinge in un punto, fino alla periferia dell'organo stesso, accompagnando i vasi venosi che dànno origine alle vene soprarenali, occupando della periferia un certo tratto.

Le esperienze vennero condotte nel modo seguente: Animale per le esperienze era il coniglio.

Preparavo una coniglia gravida sul tavolo d'operazione; disposta per il taglio mediano addominale, e previa le più scrupolose cautele asettiche, compiuto il taglio mediano ipogastrico, con cautela facevo uscire dalla ferita l'utero gravido, che avvolgevo subito in garza sterilizzata tiepida. Messi due lacci l'uno vaginale, l'altro più craniale, tagliavo fra i due. Con prontezza ponevo nel termostato a 37° l'utero gravido. Stavano intanto già pronti gli animali, in cui si doveva compiere l'innesto.

Per innestare nel rene feci uso del taglio lombare, che permette con somma facilità di aggredire l'organo. Messo a nudo il rene ed avviluppatolo con garza sterilizzata, ne incidevo obliquamente per uno spessore di mezzo centimetro la superficie, in uno, due, tre, o più punti secondo il numero degli innesti che volevo compiere.

Una emorragia abbastanza abbondante seguiva il taglio;

era però ben presto dominata con leggiere compressioni esercitate con garza sterilizzata. Indi tolto un feto dal termostato ed inciso il ventre dello stesso sulla linea mediana, scostate le intestina, con somma facilità venivano asportate le due piccole capsuline che erano prontamente deposte in prossimità della ferita renale. Con una sonda, imprimevo, all'organo fetale piccoli movimenti, con somma cautela, in modo da farlo capire fra le labbra della ferita stessa. Ho dato una o due volte un punto di sutura alla ferita renale, con seta ed aghi finissimi, ma ben presto abbandonai tale processo, perchè l'organo innestato, anche senza tal punto di sutura, è trattenuto nella ferita dal sangue coagulantesi che agisce a guisa di tappo. Con ciò si ha anche il vantaggio di non ledere più del necessario il terreno in cui si è compiuto l'innesto. Talvolta invece di incidere il parenchima renale incidevo unicamente e sollevavo la capsula fibrosa del rene sotto la quale introducevo l'organo fetale.

Quando l'innesto doveva essere compiuto nel fegato, facevo il taglio mediano al di sotto dell'apofisi ensiforme, facilmente facevo spingere tra le labbra della ferita un tratto di un lobo epatico. Ivi con lo stesso processo innestavo l' organo embrionale. Nel fegato l'emorragia era più abbondante, e più difficile era il vincerla, però sempre riuscivo a dominarla, con una buona compressione.

L'innesto nell'ischiatico offrì sempre maggiori difficoltà, per lo spessore sempre esile del nervo, e per la facilità di traumatizzare troppo il nervo stesso. Isolavo l' ischiatico, lo sollevavo dal fondo della loggia muscolare; lo tenevo sollevato, per mezzo di due sonde trasversalmente disposte rispetto all'asse dell'arto e del nervo. Indi con un bisturì taglientissimo incidevo per un piccolo tratto, lungo 3–4 mm. il perineurio. Tentavo scostare con delicatezza il perineurio, e tra i fasci nervosi ed il perineurio, talvolta tra i fascicoli nervosi, introducevo risolutamente la piccola capsulina.

I feti di coniglio donde estirpavo le capsule variarono in lunghezza da 7 a 9–10 cm. I conigli in cui era eseguito l'innesto di età varia da 2-3-4 mesi. Innestai pure in coniglie

adulte già isterectomizzate, e guarite completamente. Innestai rispèttivamente nel rene, nel fegato, nell'ischiatico, perchè volevo riconoscere quali fossero le influenze che i diversi ambienti esercitassero sull'organo fetale innestato. Mi spingeva poi ad innestare più particolarmente nel rene l'osservazione anatomo-patologica, il fatto cioè della presenza relativamente frequente di residui aberranti di capsula surrenale nel parenchima renale, punto di partenza secondo il *Grawitz* ed altri autori, di particolari neoplasmi.

Nel parenchima renale io innestai con maggior frequenza che non nel parenchima epatico e nell'ischiatico.

Riconosciuto il modo di comportarsi dell'innesto nel rene, considerai nel fegato e nell'ischiatico quegli stadii che più sono tipici nell'evoluzione dell'innesto stesso.

Per il rene considerai stadii variabili da 1-4-6-8-12-15-21-30-50-60-80 giorni.

Per il fegato stadii variabili da 6-10-30 giorni.

Per l'ischiatico stadii variabili da 1-12-30 giorni. Per l'esame istologico i singoli pezzi vennero fissati in liquido di *Müller*, liquido di *Zenker*, liquido di *Flemming*. Le singole sezioni vennero colorate con ematossilina ed eosina, con saffranina.

Credo opportuno dare una sommaria descrizione del tipo medio di capsula fetale innestata. Vennero di molte capsule fetali fatte serie di sezioni; fissate in liquidi cromici, ed in osmio-cromici; colorate con i mezzi rispettivi di colorazione.

A piccolo ingrandimento (Oc. 3, Ob. 4 *Koritska*) la capsula embrionale, sezionata perpendicolarmente al grande asse, nelle sezioni che comprendono sostanza corticale e midollare, occupa un campo microscopico.

La sostanza corticale occupa i due terzi della sezione. Non è ancora ben netta la distinzione tra le diverse zone della corticale. Si differenzia bene la sostanza midollare dalla corticale.

La capsula è avvolta da un esile strato di connettivo fibrillare, che invia esili propaggini nell' interno del parenchima capsulare. La zona più esterna della corticale, consta

di cellule la cui disposizione ricorda quella delle cellule più corticali di una capsula già evoluta. In alcuni punti l'epitelio sembra disposto più nettamente intorno ad un capillare sanguigno; ha forma cubica relativamente alta, protoplasma vacuolizzato, nucleo più intensamente colorato, che gli epitelii delle zone più centrali. In questo epitelio periferico notansi scarsissimi granuli neri, nei preparati fissati con liquidi osmici. Da questi elementi periferici si staccano elementi più grossi, poliedrici a protoplasma reticolare, a nucleo meno ricco in cromatina, che si dispongono irregolarmente a lobuli e cordoncini. Manca una netta distinzione fra zona fascicolata e reticolare. Solo verso le parti più centrali, in prossimità degli elementi midollari, la disposizione degli elementi corticali ricorda più da vicino la zona reticolare delle capsule più evolute. Non si nota pigmento, nè altro materiale metaplasmatico, nel protoplasma di questi elementi.

La zona centrale è costituita da ampie lacune vascolari, intorno alle quali sono irregolarmente disposti gli elementi midollari. Sono questi elementi più piccoli dei corticali, a protoplasma più granuloso, a nucleo ben colorabile. Ricordano quegli elementi che il *Fusari* descrive nella zona midollare delle capsule del sorcio, in via di sviluppo, e che, secondo il *Fusari* stesso, derivano dal cordone limitrofo del simpatico. Alcune volte sezionai piccole capsule embrionali di feti di coniglio meno sviluppati (7 cm.) e riconobbi che la sostanza midollare si continua fino alla periferia accompagnando in un dato tratto, i vasi venosi, che dànno luogo alla vena soprarenale. Sempre rare io riscontrai le cariocinesi, sia nella zona corticale, sia nella midollare.

* * *

La descrizione dei reperti istologici degli innesti compiuti nei diversi organi, non può essere fatta, considerando isolatamente ogni singolo innesto, per ogni singolo periodo di tempo, bensì riferendo un certo numero di innesti ad un periodo di tempo relativamente ampio. Chè, ogni singolo innesto presenta particolarità, delle quali alcune sono riferibili ad un

tipo comune, altre invece dipendono dalle variabilissime condizioni in cui un innesto viene compiuto. Lo stato in cui si trova la piccola capsula nell'istante in cui viene asportata dal suo ambiente naturale, le successive influenze che essa risente nei diversi momenti dell'atto operativo, la facilità maggiore o minore colla quale nel nuovo ambiente possono ristabilirsi quelle connessioni vascolari necessarie alla vita degli elementi che vengono innestati, influenzano certamente il comportarsi di ogni singolo innesto.

L'aspetto macroscopico di ogni singolo innesto nei diversi parenchimi, non varia molto. Si presentano all'osservazione come piccoli nodetti bianco-giallastri, che ricordano per forma e volume la capsula fetale normale. La superficie del taglio a fresco, si presenta omogenea, di colore uniforme, e non lascia riconoscere nessuna particolare distinzione tra zone periferiche e centrali. Anche quando i pezzi sieno fissati (liquidi cromici) non si riconosce alcuna distinzione fra le parti dell'innesto. Talvolta a periodo di tempo variabile da 21 a 50 giorni, l'innesto appare ingrandito. Anche in questi casi, alla superficie del taglio, non si può riconoscere alcuna particolare distinzione fra zone periferiche e centrali.

Nelle sue linee essenziali, l'innesto di capsula fetale nel rene, si comporta nel modo seguente.

In alcuni casi, nei primi giorni dopo l'atto operativo, riscontrai che l'innesto era profondamente degenerato. Le zone degenerate occupano sempre le porzioni più centrali, e talvolta anche una estesa parte della zona corticale. In alcuni punti della periferia, o limitati ad un polo dell'organo trapiantato, o sparsi a nodetti periferici, si notano elementi corticali discretamente conservati, in cui difficilmente si riconosce una regolare disposizione. Devo subito dire che tal modo di comportarsi dell'innesto nei primi giorni dall'atto operativo risentiva evidentemente di una tecnica molto imperfetta. Chè, io sempre riscontrai tale processo degenerativo, negli innesti, quando compievo le prime esperienze, e quando per particolari condizioni di tecnica, e organo fetale e tessuto-ambiente risentivano troppo del trauma.

D'altra parte, quando l'esperienza era compiuta in buone condizioni, sempre i fatti degenerativi furono minimi. Io baserò la descrizione sui casi più fortunati.

In questi casi, già nei primi quattro giorni il connettivo intorno all'innesto ha proliferato attivamente ed in modo uniforme, in modo da aversi al quarto giorno, conservata una gran parte della porzione corticale della capsula fetale trapiantata. Da un punto della periferia, un giovane fascio connettivale più cospicuo, si spinge verso le parti più centrali; tuttavia in queste non si notano elementi midollari ben evidenti e vitali, le lacune vascolari della capsula embrionale sono scomparse. La giovane proliferazione connettivale contorna invece elementi capsulari tumefatti a nucleo pallidissimo, raggrinzato, poco colorabile, che hanno l'aspetto di elementi in via di involuzione. La porzione corticale dell'innesto è invece conservata quasi nella sua totalità; soltanto nelle parti più centrali della zona corticale ed in alcuni punti, notansi alcuni elementi corticali poco vitali. Gli elementi conservati sono disposti a lobuli, contenuti nelle maglie del giovane connettivo che ha attivamente proliferato verso l'interno dell'innesto; sono simili agli elementi corticali della capsula embrionale normale, sebbene se ne differenzino per una disposizione più irregolare, per contorni meno definiti, per un protoplasma più granuloso. Il loro nucleo è discretamente provvisto di cromatina.

Già al sesto giorno in questi innesti ben conservati, si notano nelle zone più periferiche, alcune rare cariocinesi; una o due per sezione, e in rarissime sezioni della serie.

L'evoluzione ulteriore di questi innesti dipende naturalmente dal modo con cui si comportano nei primi giorni dopo l'atto operativo. Gli innesti in cui più spiccarono i fatti degenerativi hanno vita meno florida e rimangono limitati, quando il detrito granuloso sia assorbito, ad un nodetto di sostanza capsulare, che in un tempo più o meno lungo, variabile da 20 a 50 giorni, è invaso dal connettivo che prolifera intorno e nell'interno di esso.

Al contrario, gli innesti che hanno avuto un attecchi-

mento diretto « quasi » completo, hanno una evoluzione più complessa e più florida, della quale darò una esatta descrizione:

Al decimo giorno dell'atto operativo, l'innesto presenta all'esame istologico elementi vitali che ne costituiscono circa i due terzi; ed ancora sono evidenti in alcuni punti quegli elementi meno vitali che in ulteriori stadii mancheranno in modo assoluto. Questi elementi meno vitali hanno i caratteri descritti più sopra per gli stadii più giovani dell'innesto. Gli elementi vitali hanno vario aspetto quando si considera la periferia o il centro dell'innesto. Perifericamente assumono una disposizione assai regolare, che ricorda quella degli elementi più periferici della sostanza corticale della capsula di coniglio, normale. Si dispongono cioè, intorno ad un capillare sanguigno, quasi come epitelii intorno ad un tubulo escretore. Tale disposizione non è però uniforme in tutta la periferia. Questi elementi più periferici spiccano nel loro insieme, per una più intensa colorazione del loro nucleo. Hanno forma cubica alta, protoplasma molto vacuolizzato, più granuloso intorno al nucleo, che si presenta ricco in cromatina. In alcuni punti della periferia, tali elementi pare abbiano proliferato in maggior quantità, e formano cordoncini cellulari contorti irregolarmente. In altri punti della periferia manca l'una o l'altra delle disposizioni accennate, e si nota invece una disposizione lobulare degli elementi. Alcune di queste modalità devono certamente riferirsi alla direzione del taglio. Si notano scarse mitosi in questa parte periferica dell'innesto. Dagli elementi periferici, per successive forme di passaggio derivano gli elementi che occupano le zone più centrali dell'innesto. Questi elementi sono disposti irregolarmente a cordoni, a lobuli, hanno forma cubica più bassa, protoplasma più uniformemente vacuolizzato, nucleo meno ricco in cromatina; assumono meno intensamente la colorazione. Nei preparati fissati in liquidi osmici, non si osservano granuli neri, in questi elementi — i quali sebbene abbiano disposizione assai irregolare, ricordano quelli che costituiscono le parti più centrali della zona fascicolata, delle capsule evolute.

A questo periodo di tempo la reazione connettivale, intorno all'innesto è abbastanza intensa; sempre fibrillare, scarsi i focolai di infiltrazione parvicellulare. La nutrizione dell'organo trapiantato è rinforzata da un fascio connettivale, che da un punto della periferia, si spinge verso il centro dell'innesto stesso, dove mancano gli elementi midollari e le lacune vascolari primitive.

Dal 10° al 20° giorno, l'aspetto microscopico dell'innesto non varia. Il fatto che caratterizza questo periodo di tempo consiste nella scomparsa degli elementi meno vitali, per opera del connettivo.

Al 21° giorno l'innesto è definitivamente costituito ed in alcuni casi il suo volume sembra aumentato. Costituito nella sua totalità da elementi vitali di origine corticale non lascia riconoscere alcun elemento, che per forme e reazioni particolari, si possa riferire alla sostanza midollare. Sebbene non si possa riconoscere una netta distinzione nelle diverse zone della s. corticale delle capsule, è però più accentuata qui una zona più periferica, da una zona più centrale.

La zona periferica spicca anche in questo tempo, per una più intensa colorazione dell'insieme. Essa è costituita nel modo già descritto. Elementi piuttosto alti, cubici, a protoplasma granuloso, simili a quelli più periferici della capsula normale, assumono una disposizione ad ansa intorno ai capillari sanguigni.

Nei preparati fissati con liquidi osmici notansi in questi elementi scarsissimi granuli neri. Tale disposizione è più uniforme che negli stadii precedenti, si notano, specialmente al punto di passaggio fra tali zone periferiche, e le parti più centrali alcune mitosi; non in tutte le sezioni; da una a tre in qualche sezione. Da questi elementi più periferici derivano evidentemente gli elementi più centrali che formano la massima parte dell'innesto. Questi elementi più centrali sono simili a quelli già descritti, per gli stadii precedenti, e anche in questo stadio assumono la colorazione in modo meno intenso che i periferici. Non si nota alcun materiale metaplasmatico nel loro protoplasma. Vario è il modo di comportarsi

del connettivo. Talvolta contorna l'innesto, inviando deboli propaggini nell'interno della stessa. Altre volte invece dalla periferia partono uno, due, setti connettivali più grossi che partiscono l'innesto stesso in due, o in tre parti, costituiti sempre però secondo il tipo già descritto.

Considerando i successivi stadii l'innesto nel periodo di 30–50 giorni non muta nel suo aspetto. In taluni casi leggermente ingrossato, in alcuni altri meno l'innesto non modifica la sua costituzione. Il connettivo intorno all'innesto diventa man mano più fibroso, e si comporta rispetto all'innesto nel modo già descritto.

Io ho avuto finora la possibilità di ottenere un innesto a 60 giorni dall'atto operativo, ed un unico innesto a 80 giorni dallo stesso.

L'innesto a 60 giorni sebbene costituito secondo il tipo comune, già descritto è circondato da un connettivo denso, fibroso. In alcuni punti della periferia, notansi alcuni piccoli focolai di connettivo giovane che delimitano alcuni lobuli di elementi; altri piccoli focolai si notano nelle parti più centrali dell'innesto.

L'innesto a 80 giorni è ridotto ad un piccolo nodo di sostanze capsulari, costituito da grossi elementi poliedrici, e protoplasma reticolare a nucleo pallido, povero di cromatina. Questi elementi ricordano quelli della parte più interna della zona fascicolata della capsula normale adulta. Il piccolo nodulo è circondato da uno strato di connettivo fibroso, nel quale si notano ancora mal conservati, alcuni elementi che pel loro aspetto sono da ritenersi antichi elementi capsulari strozzati.

* * *

Tentai due volte di modificare in vario modo il parenchima renale prima di innestare la capsula. Nell'un caso legai in un giovane coniglio l'arteria renale, che tenni legata per un'ora, innestai quindi una capsula fetale nel parenchima renale dopo avere ristabilito il circolo. Esaminai l'innesto dopo sette giorni dall'atto operativo. L'innesto macro-

scopicamente si presentò come un corpicciolo bianco-giallastro che spicoava sul parenchima renale. Lo studio istologico di tale innesto non lascia riconoscere grandi differenze dagli innesti fatti nel parenchima renale normale, a parità di tempo. Anche in questo caso, una gran parte della sostanza corticale è conservata, ed inizia il suo movimento di proliferazione. Le mitosi però sono rare. Gli elementi più centrali e alcuni corticali, sono in involuzione. La proliferazione connettivale intorno all' innesto è intensa; il connettivo è più denso, fibroso, che nei casi comparabili per periodo di tempo.

Nell' altro caso invece, nel rene sinistro di un giovane coniglio cui 10 giorni prima avevo estirpato il destro — innestai due capsule embrionali. Sacrificai l' animale dopo 22 giorni. L' innesto si comportò secondo il tipo comune descritto.

Debbo notare che a parità di tempo io ottenni innesti forse migliori, più floridi in ambiente renale, cui per nessun artifizio avevo modificato.

Così l' innesto si comporta nelle sue linee essenziali, sempre nello stesso modo, quando invece di essere messo fra una piccola ferita del rene, venga invece deposto direttamente sotto la capsula fibrosa del rene, senza ledere il parenchima renale.

La capsula fetale trapiantata nel fegato, si comporta nello stesso modo descritto per l' innesto nel rene. Nei primi giorni dopo l' atto operativo, si osservano forse più intensi che per il trapianto nel rene i fatti degenerativi; ciò dipende forse dalla maggior difficoltà che s' incontra nell'introdurre nella piccola ferita spastica, il piccolo organo, che risente perciò con maggior intensità dell'atto operativo.

A 30 giorni da questo, si possono ottenere innesti perfettamente comparabili agli innesti renali.

L' innesto nel nervo ischiatico fu sempre meno florido che nei due ambienti considerati. Anche in questo ambiente notasi un attecchimento diretto della zona più periferica, ed una successiva involuzione della zona centrale.

A 30 giorni l' innesto è invaso da una proliferazione

connettivale, che ne strozza gli elementi. Questo modo di comportarsi dipende forse dalla continua pressione esercitata dal perineurio e dai fasci nervosi, sull' organo trapiantato.

Un fatto degno di nota che risulta dalla serie assai numerosa di innesti da me compiuta, è il seguente: quanto meno è evoluto il feto di coniglio donde si estirpano le capsule che vengono innestate, tanto più facile è ottenere un attecchimento diretto quasi completo della sostanza corticale. Di fatti gli innesti di capsule di feti della lunghezza di 7 centimetri, mi diedero risultati più rapidi e più favorevoli, degli innesti compiuti con capsule appartenenti a feti di 9–10 centimetri.

La sostanza midollare però anche in questi casi non è conservata. Forse, disponendo di feti di lunghezza minore di quelli di cui io ho potuto disporre, innestando capsule appena costituite, in cui la sostanza midollare è appena formata, sarà possibile ottenere un attecchimento completo. Tenterò l'esperienza appena ne abbia la possibilità.

L' innesto compiuto in giovani conigli ha una vitalità maggiore che l' innesto compiuto in grosse coniglie adulte, che già mi avevano fornito i feti in un tempo precedente e che erano guarite in modo completo dalla prima operazione.

Difatti con capsule, provenienti da feti che appartenevano alla stessa coniglia, innestai il rene di due conigli giovani (3–4 mesi) ed il rene di due grosse coniglie adulte. A 50 giorni dall'atto operativo, l'innesto nei primi presenta un buon numero di mitosi; mentre l' innesto nelle seconde o è completamente sclerosato o si presenta molto ridotto.

Considerazioni.

Risulta dalla bibliografia raccolta sull' argomento che varii autori, anche recentemente ottennero dall' innesto di capsula soprarenale risultati negativi. Gli autori che ottennero esiti più o meno favorevoli, furono il *Poll*, lo *Schmieden* e *M*[r] e *M*[me] *Christiani*.

Questi autori hanno compiuto l'innesto autoplastico di una capsula soprarenale non fetale. Comparando i risultati da me ottenuti, e considerando il fatto che io ho sempre compiuto un innesto omoplastico, risulta evidente che la capsula fetale (per la sua parte corticale) attecchisce in modo quasi diretto, e meglio della capsula non fetale chè io già al 20° giorno ottenni una completa ricostituzione della parte corticale dell'organo innestato, mentre il *Poll* riconosce il principio della ricostituzione della sostanza corticale solo all'inizio della quarta settimana dopo l'atto operatorio; ed il *Christiani* al 21°-27° giorno trova sempre il processo di ricostituzione in via d'evoluzione. *Poll* e *Christiani* (non parlo dello *Schmieden* perchè nella breve sua nota preventiva non si legge un'esatta descrizione del modo di comportarsi degli innesti da lui compiuti), parlano sempre nei primi giorni dopo l'innesto, di profondi processi degenerativi; e più particolarmente il *Poll* nelle tre prime settimane considera fenomeni d'indole nettamente regressiva.

Nelle esperienze da me compiute, quando la tecnica operativa fu meno imperfetta, io ho potuto ottenere un attecchimento diretto di una buona parte della zona corticale dell'organo che innestavo.

Il *Poll* e più specialmente il *Christiani*, riconoscono nei loro innesti costituiti, una netta distinzione nelle tre zone glomerulosa, fascicolata e reticolare. L'innesto embrionale invece anche a periodo di tempo assai lungo, pur presentando talvolta una disposizione periferica che ricorda la zona glomerulosa, presenta sempre nelle parti più centrali un certo disordine nella disposizione dei suoi elementi.

Contrariamente allo *Schmieden*, che accenna al fatto di aver potuto riconoscere dopo sei mesi dall'innesto, il pezzo d'organo trapiantato nel rene, ancora conservato, ed a *M^r^* e *M^me^ Christiani* che dopo undici mesi e sette giorni trovano nella cavità addominale un organo trapiantato vitale, io dopo i 50 giorni dall'atto operativo, sebbene per ora le mie esperienze a lunga data non siano numerose trovai la capsula innestata completamente sclerosata, o in via di esserlo. Confermerei

con ciò i risultati del *Galeotti* che già al 51° giorno trovò i piccoli nodetti di tessuto capsulare già strozzati dalla proliferazione connettivale che intorno ad essi si era formata.

Sintetizzando: l'innesto di capsula fetale, pur avendo dell' innesto di capsula non fetale una maggiore potenzialità d' attecchimento ed una maggiore attività di proliferazione, ha anche più rapida l' involuzione e minore la resistenza al connettivo che l'avvolge.

Sia negli innesti di capsula fetale sia in quelli di capsula non fetale, la sostanza midollàre non si mantiene. Riesce assai arduo indagare la causa del fatto.

Il *Christiani*, tentò di averne l'attecchimento spezzettando capsule non fetali, ma i suoi risultati non furono positivi. Lo spezzettare la capsula e in particolar modo la fetale, è un trauma assai forte che altera sicuramente elementi così delicati. Io credo che se è necessario porre gli elementi midollari in condizione di vascolarizzazione pronta, è pur necessario innestare questi elementi quando sieno appena differenziati. Forse, come già dissi, disponendo di capsule fetali ancor meno evolute di quelle che io innestai è possibile ottenerne l' attecchimento. Finora non mi fu possibile il compiere tale esperienza, ma mi propongo di eseguirla al più presto.

Le esperienze mie e quelle di *Poll* dimostrano inoltre che il tessuto capsulare corticale fetale e non fetale attecchisce quando venga innestato in tessuti ontogeneticamente affini, e non affini, e che condizione necessaria ad un buon attecchimento è la rapida e pronta vascolarizzazione dell'organo innestato.

I miei risultati coinciderebbero in massima con i risultati ottenuti da altri sperimentatori che hanno trapiantato organi ghiandolari fetali.

C. Foà, ottenne dall'innesto omoplastico di ovario fetale in femmine giovani attecchimenti più favorevoli di quegli autori che innestarono ovario non fetale.

Le esperienze del dott. *Vanzetti*, che innestò tiroidi fetali in varii tessuti dimostrano che la tiroide fetale at-

tecchisce e prolifera attivamente nei diversi organi e tessuti in cui viene trapiantata e specialmente nel midollo delle ossa.

Comparando sia dal punto di vista macroscopico, sia microscopico, gli innesti di capsula surrenale fetale sperimentali, con le inclusioni di capsula che nell' uomo al tavolo anatomico si riscontrano talvolta nel rene e in qualche altro organo, cui da varii patologi e dal *Grawitz* in modo particolare, si attribuisce grande importanza per la produzione di particolari neoplasmi, si riconosce fra di essi una certa analogia. Io ottenni talvolta di riprodurre sperimentalmente un reperto comparabile a quello che si riscontra naturalmente all' autopsia e più particolarmente nel rene e nel fegato l' innesto assunse un aspetto simile a quello di certe formazioni considerate come adenomi.

Però il fatto sperimentale, pur dimostrando la possibilità di una certa proliferazione del tessuto capsulare fetale in seno ai diversi parenchimi (rene-fegato) non riproduce esattamente le particolari condizioni in cui naturalmente avviene una tale inclusione. L'inclusione naturale di capsula, è autoplastica, si compie durante lo sviluppo dell' organismo quando cioè organo incluso ed includente hanno una vitalità potenziale massima.

Questo fatto, insieme con altri non ancora ben definiti e sicuri può forse spiegare in parte, la esistenza di un' inclusione naturale di capsula per un periodo assai lungo della vita di un individuo, mentre l' innesto sperimentale dopo un certo periodo di tempo invaso dal connettivo, viene da questo strozzato.

D' altra parte la particolare tendenza di certe naturali inclusioni embrionali di capsula, ad una proliferazione neoplastica, non può essere spiegata col semplice fatto anatomico, ma implica forse la conoscenza di particolari processi ontogenetici ed istochimici ed eventualmente parassitarii sui quali la moderna patologia non ha ancora emessa l' ultima parola.

Conclusioni:

1° L'innesto omoplastico della capsula fetale di coniglio (feti lunghi: 7–9–10 cm.) ha un attecchimento sempre parziale. La sostanza corticale attecchisce quasi nella sua totalità. La sostanza midollare non attecchisce.

2° Al sesto giorno la sostanza corticale conservata inizia il suo movimento cariocinetico, che continua con maggiore o minore intensità fino al 50° giorno.

3° L'innesto di capsula fetale raggiunto un certo grado di evoluzione, viene man mano, in un tempo variabile, invaso e strozzato dal connettivo che lo circonda.

4° L'innesto di capsula fetale in un ambiente giovane, resiste maggior tempo che l'innesto di capsula fetale in un ambiente adulto.

5° L'innesto di capsula fetale nel suo complesso si comporta nello stesso modo, nel rene, nel fegato, nell'ischiatico.

Bibliografia.

1. Abelous, Essais de greffe des capsules surrénales sur la grenouille. (Comptes rendus de la Soc. de Biologie. Paris, T. IV, pag, 864, 1892).
2. Albarran et Imbert, Les tumeurs du rein. (Paris, Masson, 1903).
3. Boinet, Résultats éloignés de soixante quinze ablations des deux capsules surrenales. (Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1895, Paris, T. II, pag. 162).
4. Birch-Hirschfeld A. und Garten, Ueber das Werhalten implantirter embrionaler Zellen in erwachsenen Thierkörper. (Ziegler's Beitr., Bd. 26).
5. Canalis, Contribution à l'étude du développement, et de la pathologie des capsules surrenales. (Internat. Monatsschrift für Anat. u. Physiolog., Bd. IV, S. 312, 1887).
6. Christiani M^eur et M^me, De la greffe des capsules surrenales. (Journal de Physiologie et de Pathologie générale, n. 6, 15 novembre 1902).
7. De Dominicis, Experiment. Untersuchungen zur Physiologie der Nebennieren Wirkungen der Transplantation derselben. (Wien med. Wochenschrift, No. 1, 1897).
8. Fischer, Ueber transplantationen von organis. Mat. (Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 17).

9. Foà C., L' innesto delle ovaia in rapporto ad alcune questioni di biologia generale. (Rivista di Scienze biologiche, 1900).
10. Fusari, Contribuzione allo studio dello sviluppo delle capsule surrenali e del simpatico nel pollo e nei mammiferi. (Archivio per le Scienze mediche, 1892).
11. Gourfein, Contribution à l'étude physiologique des capsules surrenales. (Revue médicale de la Suisse romande, n. 1, 1895).
12. Hultgren et Anderson, Physiologie und Anatomie der Nebennieren. (Skand. Arch. f. Physiologie, 1899).
13. Jaboulay, La greffe du corps thyroide et des capsules surrenales dans les maladies de ces glandes. (Wien. Med. Wochenschrift, No. 1, 1897).
14. Leopold, Experimentelle Untersuchungen ueber die Aetiologie der Geschwülste. (Virchow's Archiv, Bd. 85, S. 283).
15. Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectionkrankheiten. (Wiesbaden, 1899).
16. Poll, Veränderungen der Nebenniere bei Transplantation. (Arch. f. micr. Anat., T. LIV, S. 440).
17. Saltykow, Ueber Transplantation zusammengesetzter Theile. (Arch. f. Entwickelungs Mechanik, Bd. IX, 1900).
18. Schmieden, Erfolgreiche Einheilung extirpierter Nebennieren beim Kaninchen. (Arch. f. die ges. Phys., T. 91, 1902).
19. Strehl et O. Weiss, Beitrage zur Physiologie der Nebennieren. (Arch. f. die ges. Phys., T. 91).
20. Vanzetti, Dell' innesto della tiroide embrionale. (Archivio per le Scienze mediche, 1903).
21. Zahn, Ueber das Schicksal der in den Organismus implantirten Gewebe. (Virchow's Archiv, Bd. 95).
22. Parodi, Giornale dell'Accademia di medicina di Torino, Maggio 1903.
23. Pepere, Sulla penetrazione delle capsule surrenali accessorie nei parenchimi degli organi addominali. (Monitore Zoologico Italiano, Novembre 1903, n. 11).

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Padova
diretto dal Prof. **A. Bonome.**

LE ALTERAZIONI ISTOLOGICHE DEL FEGATO
PRODOTTE DA SOSTANZE CHE DISTRUGGONO I GLOBULI ROSSI.

RICERCHE SPERIMENTALI SULLA PATOGENESI DELL'ITTERO

DEI DOTTORI

ETTORE RAVENNA Aiuto

ATTILIO GENTILI Assistente volontario

L'iniezione di varie sostanze chimiche che provocano il disfacimento dei corpuscoli rossi del sangue rende itterici alcuni animali d'esperimento. Questo fatto, mentre fornisce la prova della derivazione dal sangue della sostanza colorante della bile, è d'altra parte interessantissimo in quanto offre un mezzo prezioso per studiare il meccanismo di formazione dell'itterizia.

Cominciò infatti lo *Stadelmann* [1] a cercare la spiegazione dell'itterizia, che intensa vide prodursi nei cani, nei gatti e nei conigli in seguito all'introduzione per bocca di toluilendiamina, rivolgendo la sua attenzione al fegato: di tale organo però tenne dietro soltanto alle modificazioni macroscopiche. Il parenchima epatico era sempre fortemente colorito in giallo, la cistifellea e i grossi dotti biliari sovraccarichi di bile; ma in base a questi reperti non si poteva senz'altro decidere che l'assorbimento della bile avvenisse soltanto nel fegato, tanto più che accumulo di bile anche nei vasi linfatici e chiliferi del mesentere faceva sospettare che all'assorbimento stesso partecipasse pure l'intestino.

(1) STADELMANN, *Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Icterus.* (Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. XIV, 1881).

Che l'ostacolo all'efflusso della bile e la causa del suo riassorbimento risiedessero nel fegato venne stabilito dall'*Afanassiew* [1], il quale mediante iniezioni di toluilendiamina nei cani e nei gatti confermava i reperti di emoglobinuria e di itterizia osservati dallo *Stadelmann*, e riusciva inoltre a portare sull'argomento maggior luce mediante l'esame istologico dei fegati itterici. In questi notava al microscopio congestione diffusa ai grossi e ai piccoli vasi sanguigni, notevole infiltrazione parvicellulare del connettivo, e presenza pure di molti globuli bianchi entro il lume dei biliari interlobulari, tanto da rendere difficile l'efflusso della bile nei dotti più grandi.

Questa difficoltà d'efflusso veniva poi ad aumentare per le modificazioni che la sostanza venefica provoca sulla bile, quali la maggiore densità e la maggiore vischiosità.

Negli animali fortemente itterici l'A. riscontrava nel fegato iniezione di tutti i capillari biliari del lobulo, più evidente però al centro che alla periferia, forse perchè qui esistendo larghi spazi linfatici e grossi vasi sanguigni, la bile ristagnante veniva facilmente assorbita.

La degenerazione grassa di parecchie cellule epatiche costituisce un altro reperto delle gravi itterizie da toluilendiamina, e l'Autore per spiegarla, senza tuttavia escludere la possibilità di un'azione diretta del tossico, pensa ad ostacoli nella circolazione per otturamento dei capillari sanguigni coi prodotti della disgregazione dei globuli rossi, e da ciò impedimento al trasporto dell'ossigeno.

D'altra parte le emazie alterate, fermandosi nel fegato, ne stimolerebbero l'azione secretoria e verrebbero adoperate per la formazione della bile; percui si avrebbe prima la policolia, poi, verificandosi condizioni favorevoli all'assorbimento della bile, l'itterizia. E quando il fegato non è più capace di elaborare i prodotti del disfacimento dei globuli rossi, essi vengono espulsi per i reni.

L'*Afanassiew* conferma tali reperti in un altro lavoro [2], ripetendo alcuni esperimenti colla toluilendiamina, iniettata questa volta sotto cute soltanto nei cani, nel fegato dei quali riscontra spiccata la degenerazione grassa e l'infiltrazione parvicellulare negli spazi interlobulari. Per studiare però in modo più completo l'itterizia e l'emoglobinuria, inietta anche glicerina in cani e conigli ed acido pirogallico nei cani, sempre per via sottocutanea e mai a dosi mortali, cercando appunto che itterizia ed emoglobinuria durino qualche giorno.

Nel fegato di animali in cui era stata iniettata la glicerina è evidente

---

[1] Afanassiew, *Ueber Icterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere Blutkörperchen zerstörende Agentien.* (Zeitschrift für klinische Medicin, Band VI, Heft 4, 1883).

[2] Afanassiew, *Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Icterus verbundenen Vergiftungen.* (Virchow's Archiv, Bd. 98, 1884, S. 460).

la degenerazione grassa, invece nel fegato di animali iniettati con acido pirogallico prevale la necrosi da coagulazione: in ogni caso si riscontra aumento del connettivo, tanto che l'A. si crede autorizzato di indicare il processo nel suo insieme come un'epatite interstiziale. Negli avvelenamenti colle sostanze sopra accennate, e che oltre all'itterizia provocavano anche l'emoglobinuria, riscontra l'*Afanassiew* nei reni glomerulonefrite, necrosi degli epiteli dei canalicoli contorti, infiltrazione parvicellulare e qualche deposito di sale di calce: si produce un quadro di lesioni istologiche, che egli definisce nefrite interstiziale emoglobinurica.

Le alterazioni epatiche e renali sono dovute secondo le conclusioni dell'Autore, in questi casi di ittero ed emoglobinuria sperimentali, quasi esclusivamente alla eliminazione della emoglobina disciolta ed all'azione dei prodotti derivanti dal disfacimento dei globuli rossi.

Se potevano realmente chiamarsi nuovi questi esami microscopici del fegato nell'itterizia sperimentale, non deve dirsi altrettanto per i reni nell'emoglobinuria sperimentale. Il *Lebedeff* (1) infatti fra altri aveva descritto alterazioni degli epiteli renali, quando si era resa sperimentalmente libera l'emoglobina con clorato di potassa, glicerina e soluzione iodo-iodurata di potassio.

Il *Reale* (2) in base a ricerche compiute sotto la sua direzione dal *De Luca* ritiene la genesi dell'ittero da toluilendiamina essere riposta nell'ostacolo alla circolazione biliare intra-epatica, ostacolo derivante dall'ostruzione dei canalicoli biliari inter- ed intralobulari per opera dei prodotti del disfacimento indotto direttamente dal tossico, prima sul protoplasma, poi anche sul nucleo delle cellule epatiche.

L'intervento del fegato nella genesi dell'ittero così detto ematogeno viene dimostrato, è ben vero, da queste ricerche; ma non si deve dimenticare la grande importanza che per la produzione di bile in eccesso hanno i prodotti della distruzione dei globuli rossi e l'emoglobina libera, che per azione della toluilendiamina circolano per l'organismo arrivando e soffermandosi anche nel fegato.

Il *Silvestrini* (3) così ci riferisce l'esame istologico da lui fatto sul fegato di conigli trattati con iniezioni di glicerina, allo scopo di produrre emoglobinuria:

« Le cellule epatiche prendono debolmente il colore (ematossilina, picrocarminio) ed appaiono piene di granulazioni di diversa grandezza d'un pigmento rosso-bruno. Le stesse granulazioni si trovano anche in

(1) Lebedeff, *Zur Kenntniss der feineren Veränderungen der Nieren bei der Hämoglobinausscheidung.* (Virchow's Archiv, Bd. 91, 1888, S. 267).

(2) Reale, *Manuale di Chimica clinica,* 2ª edizione. Napoli, Carlo Preisig, 1900.

(3) Silvestrini, *Studi sperimentali sull' emoglobinuria.* (Rivista critica di Clinica medica, 1900, pag. 469).

cellule epatiche di animali sani, sono più numerose nelle cellule epatiche di animali morti per infezioni acute, sono numerosissime nelle cellule epatiche di questi animali resi emoglobinurici e più ne son ripiene le cellule più vicine alla venula centrale. Queste granulazioni non contengono ferro, o almeno non assumono il colore caratteristico colla prova del *Quincke* ».

Non è il caso che noi prendiamo in considerazione la necrosi degli epiteli renali notata dal *Silvestrini*, perchè i reni in questione, oltre agli effetti dell'iniezione della glicerina, avevano dovuto sopportare le conseguenze dannose della soppressione del circolo per circa un'ora.

Il direttore di una fabbrica di prodotti chimici di Berlino aveva osservato avvelenamenti gravi negli operai che da qualche tempo lavoravano colla fenilidrazina. Da questo fatto il *Kaminer* (¹) fu indotto ad occuparsi dell'azione sull'organismo di tale sostanza, e dalla descrizione delle esperienze da lui fatte nei conigli per studiare le alterazioni prodotte dal tossico nei singoli organi, togliamo i reperti che riguardano il rene e il fegato.

Quest'ultimo appare quasi sempre aumentato di volume e in degenerazione torbida, e all'esame istologico vi si nota infiltrazione parvicellulare, emorragie più o meno notevoli all'orlo degli acini, pigmento biliare libero e contenuto entro le cellule epatiche.

Il reperto microscopico dei reni si riassume in emorragie, più manifeste nella sostanza corticale che nella midollare, ed in rigonfiamento e necrosi degli epiteli.

L'aumento della sostanza colorante della bile entro il fegato e la forte emoglobinuria sono sintomi rispondenti alla stessa causa, cioè alla emiglobinemia prodotta dalla fenilidrazina. La sostanza colorante del sangue viene adoperata dal fegato per formare la sostanza colorante della bile, onde l'accumularsi di questa nell'organo: la milza raccoglie i detriti dei globuli rossi e da ciò proviene il suo ingrossamento, che il *Kaminer* osserva negli animali trattati colla fenilidrazina: l'emoglobinuria compare quando l'attività della milza e del fegato non basta a distruggere e ad elaborare l'emoglobina rimasta libera nel sangue.

Il *Browicz* (²), proponendosi di ricercare la patogenesi dell'itterizia, studia l'intima struttura del fegato, oltre che in adulti e bambini affetti da ittero spontaneo, anche in animali (cani) trattati colla toluilendiamina, sostanza che iniettata sotto cute determina in soli due giorni un'itterizia gravissima. Per azione di questo veleno, secondo l'Autore, l'emoglobina dei globuli rossi si scioglie, come dimostrano e la presenza

(¹) KAMINER, *Haemoglobinaemische, fibrinöse Pneumonie bei Phenylhydrazinvergiftung.* (Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 41, 1900, Heft 1-4).

(²) BROWICZ, *Pathogenese des Ikterus.* (Wiener klinische Wochenschrift, XIII Jahrgang, 1900, S. 785).

di cristalli di emoglobina, e depositi bruni granulosi di pigmento nel lume dei vasi sanguigni e nell'interno degli endoteli dei capillari. Invece un'altra parte delle emazie va incontro ad alterazioni tali, per cui esse si accumulano in grandi masse nell'interno dei capillari sanguigni e penetrano anche entro le cellule epatiche.

Nei fegati di cani iniettati con toluilendiamina il *Browicz* trova ampliati i capillari sanguigni intraacinosi e depositi di pigmento biliare entro i loro endoteli. Anche fra gli acini di cellule epatiche, la struttura delle quali non si presenta alterata, esistono depositi di bile sotto forma di masse rotonde od allungate, di color verde, a contorni ben delimitati, che si diramano anche agli orli delle cellule, andando talvolta ad occupare gli elementi epatici stessi. Si può inoltre riscontrare un nesso diretto fra l'accumulo di bile degli endoteli vasali e i depositi di bile nelle cellule epatiche, e più spesso fra i depositi di bile nelle cellule endoteliali e i depositi di bile nei condotti biliari inter-cellulari a contatto dei vasi sanguigni.

L'Autore riscontrava gli accumuli di bile più specialmente nella parte centrale degli acini, ed attribuiva poi la massima importanza al fatto che vi erano cellule epatiche, di preferenza alla periferia dell'acino, che apparivano normali o con alterazioni quasi trascurabili e non contenevano affatto bile.

Tenendo presenti inoltre altri due fatti, cioè che l'iperemia si nota specialmente nella parte centrale degli acini e che la bile si trova accumulata nei condotti biliari intercellulari e nell'interno dei capillari sanguigni intraacinosi, il *Browicz* esprime idee nuove sulla patogenesi dell'ittero.

Egli dice che la cellula epatica sana e normale, in qualsiasi modo sollecitata, può trasformare in bile un eccesso di materiale nutrizio (dato qui da emoglobina libera e dal prodotto del disfacimento degli eritrociti), e completamente espellerlo attraverso le vie normali.

La bile poi, trovandosi sotto più alta pressione del solito, lede facilmente le finissime pareti dei condottini biliari intercellulari ed assai facilmente pure altera le pareti dei capillari sanguigni che dei biliari si trovano a contatto, ed in tal modo la bile si versa nel sangue.

Tutte le forme d'itterizia secondo *Browicz* si possono spiegare con questo meccanismo, anche quella da occlusione del coledoco, perchè la stasi biliare nel coledoco e nei condotti biliari intraepatici maggiori è causa di compressione delle vene intraepatiche, e perciò produce congestione passiva dell'acino, dando così a disposizione delle cellule epatiche maggior quantità di emoglobina. L'ipotesi sopra accennata spiegherebbe anche l'ittero dei neonati per l'iperemia attiva da aumentata funzione.

Gli autori che abbiamo fin qui citato, e fra essi specialmente il *Browicz*, si erano proposti di arrivare colle ricerche

sperimentali ad una spiegazione sul modo di prodursi dell' itterizia.

I risultati ottenuti non permisero però che di avanzare delle ipotesi, che per quanto geniali e fondate sopra molteplici osservazioni e ragionamenti logici, sono sempre ipotesi, cioè non riescono a spiegare in modo decisivo il vero meccanismo di produzione dell' ittero. Il quesito della patogenesi di questo sintoma non è dunque ancora risolto, ed è perciò che ci siamo indotti ad intraprendere delle ricerche sperimentali, lusingati più dall' interesse dell' argomento, che dalla speranza di arrivare noi dove ricercatori valentissimi non sono arrivati.

Abbiamo scelto per animali d' esperimento il coniglio ed il cane e fra le diverse sostanze distruttive dei globuli rossi, abbiamo usato di preferenza l' acido pirogallico, memori che sull' azione della fenilidrazina ha trattato diffusamente il *Kaminer* [1] e che le alterazioni prodotte specialmente sul fegato dalla toluilendiamina sono state studiate col massimo dettaglio dal *Browicz* e dall' *Afanassiew* [2]. Quest' ultimo istituì anche esami istologici in fegati, ma soltanto di cani, dopo il trattamento con acido pirogallico: noi abbiamo esteso le ricerche sugli effetti di questo tossico anche ai conigli, e non abbiamo omesso di sperimentare colla toluilendiamina e colla fenilidrazina, non escludendo che l' esame comparativo di fegati di animali trattati con queste diverse sostanze potesse eventualmente meglio chiarire qualche punto del nostro quesito.

Mai fu omesso l' esame dell' orina e del sangue nei cani e nei conigli nel corso degli esperimenti. L'esame chimico dell' orina per mettere in evidenza tracce anche minime di pigmento biliare, fu fatto con acido nitroso nitrico (reazione di *Gmelin*) o in modo ancor più sensibile con acido nitrico in eguale quantità di orina portata a bollitura. Con quest'ultimo procedimento l' orina, se contiene bile, assume prima un colore bruno scuro, poi bruno ciliegio.

L' esame del sangue venne fatto a fresco senza alcuna co-

---

(1) Op. cit.
(2) Op. cit.

lorazione e unito in parti eguali a soluzione fisiologica di NaCl, per avere un esatto concetto delle alterazioni che nel sangue circolante le sostanze dissolventi andavano gradatamente provocando. Si notava così la forma delle emazie, l'intensità della loro colorazione, dovuta alla quantità di emoglobina che contenevano, la natura ed il colorito di eventuali accumuli granulosi nel plasma.

In base poi ai reperti di *Foà* e *Cesaris-Demel* (1), dell'aumento cioè negli eritrociti di animali resi anemici con sostanze emolitiche di quelle granulazioni che si colorano col rosso neutrale (2), poichè anche nei nostri esperimenti si produceva dissoluzione delle emazie, ci siamo serviti di tale metodo di ricerca, ed abbiamo adoperato il rosso neutro, e come consigliano *Israel* e *Pappenheim*, aggiungendone qualche granulo direttamente alla goccia di sangue, e mescolando il sangue ad una soluzione del colore in NaCl al 0,75 °/₀, come hanno fatto il *Cesaris-Demel* ed il *Negri*.

Allo scopo di evitare inutili ripetizioni, diremo qui senz'altro che in nessuno degli animali sottoposti da noi all'esperimento il rosso neutrale pose in rilievo aumento delle granulazioni negli eritrociti. Nè d'altra parte possiamo pensare che questi reperti negativi stiano in contraddizione con quelli di *Foà* e *Cesaris-Demel*, in quantochè l'avvelenamento per sostanze che ledono i globuli rossi nel nostro caso era sempre,

---

(1) Foà e Cesaris-Demel, *Sui granuli colorabili degli eritrociti.* (Comunicazione della Reale Accademia di Torino, 1899).

(2) Le granulazioni rosse che appariscono negli eritrociti trattati col rosso neutrale furono in vario modo interpretate. Israel e Pappenheim (*Ueber die Entkernung der Saügethiererythroblasten.* Virchow's Archiv, Bd. CXLIII, 1896), che furono i primi ad adoperare tale sostanza colorante sul sangue, considerano i granuli come un prodotto del disfacimento cellulare. Il Maximow invece (Archiv f. Anat. und Phys., 1899, Heft I-II) scarta questa ipotesi, avendoli visti anche in globuli nei quali il nucleo si presenta inalterato, e crede che la loro presenza sia un indice dell'età del globulo rosso. Tale idea condividono *Foà* e *Cesaris Demel,* per i quali le granulazioni sarebbero un prodotto dell'attività nucleare. Il Negri (*Osservazioni sulla sostanza colorabile col rosso neutro nelle emazie dei vertebrati* (Memorie del R. istituto lombardo, 1902) dichiara che le ipotesi finora avanzate sulla origine ed il significato di questi granuli non sono sostenibili, pur non avendo dati sufficienti per esprimere la sua opinione in proposito.

come si vedrà, piuttosto a decorso rapido, cosicchè l'animale moriva prima che si potesse avere una manifesta anemia.

L'esame microscopico del sangue avendoci generalmente fornito dati sufficienti a farci concludere che avveniva distruzione di globuli rossi e conseguente messa in libertà di emoglobina, e per l'indole delle nostre ricerche non interessando il sapere quanta emoglobina nei singoli casi si trovasse in circolo, abbiamo creduto si potessero omettere le ricerche sul sangue coll'emoglobinometro.

Pezzetti di fegato e di rene di tutti gli animali che furono oggetto dei nostri esperimenti vennero fissati nel liquido di *Zenker*, in alcool e nel liquido di *Hermann*. Le sezioni fatte al microtomo di tali pezzi inclusi in paraffina furono colorate poi col metodo di *van Gieson*, col carmino alluminato, colla cocciniglia alluminata, o trattate colla doppia colorazione di ematossilina e safranina con successiva differenziazione coll'alcool picrico. Ci parve interessante inoltre l'esame microscopico di sezioni di fegato senza colorazione, per giudicare con maggiore esattezza la natura ed il vero tono di tinta di eventuali granuli, blocchi o cristalli di pigmento.

Pur convergendo tutti i reperti al fornirci le considerazioni conclusive, perchè anche se diverse sono le sostanze da noi adoperate, gli esperimenti nostri mirano sempre alla spiegazione dell'itterizia, tuttavia per la chiarezza e per la comodità della descrizione crediamo opportuno dividere in brevi capitoli i reperti ottenuti colle singole sostanze.

I. — Cloridrato di fenilidrazina.

Accenneremo in breve i risultati dell'iniezione di questa sostanza, che abbiamo adoperato soltanto in due conigli, sembrandoci sufficiente la conferma in tal modo ottenuta degli esami istologici istituiti dal *Kaminer*.

Coniglio I. Peso kg. uno. — Si comincia coll'iniettare sottocute 2 centigrammi di cloridrato di fenilidrazina e poi a distanza di 4 giorni si ripete l'iniezione sottocutanea, aumentando di un ctgr., e si continua così coll'aumento di un centigrammo per iniezione, fatta sempre a distanza di 4 giorni dalla precedente, finchè si giunge all'iniezione di 6 centigrammi, dopo la quale l'animale muore a distanza di 24 ore circa.

Coniglio II. Peso gr. 1150. — Qui le iniezioni, fatte sempre sottocute, non procedettero regolarmente come nel primo caso, poichè cominciando

con 2 ctgr., si aumentò man mano un po' più rapidamente la dose del veleno e si diminuirono d'altra parte i giorni d'intervallo fra un'iniezione e l'altra, tanto che si ebbe la morte dell'animale dopo 18 giorni dall'inizio dell'esperimento e dopo un'ultima introduzione di 7 ctgr. di fenilidrazina.

Le alterazioni morfologiche del sangue in ambedue gli animali erano già evidenti poche ore dopo la prima iniezione, andavano naturalmente aumentando coll'introduzione nell'organismo di nuova sostanza tossica ed erano nel loro complesso rappresentate da aumento notevole di globuli bianchi, da presenza di poichilociti, da scoloramento delle emazie e da presenza infine di blocchi di pigmento libero nel plasma.

Le orine cominciavano verso il quinto giorno a dare la reazione dei pigmenti biliari. Una debole colorazione itterica del connettivo e del grasso sottocutaneo fu rilevata all'autopsia degli animali, che mostrò inoltre aumento di volume notevole della milza e degenerazione torbida del rene.

Fegato. — Il fegato di ambedue gli animali si presentava di un colorito giallo-scuro e di consistenza diminuita leggermente.

Esame istologico. — Eguali essendo i due reperti, ne facciamo una descrizione unica, in cui notiamo le particolarità comuni più degne di nota.

Una osservazione a piccolo ingrandimento mostra ben conservato il disegno degli acini e invece non costante la disposizione raggiata dei cordoni di cellule epatiche, poichè in qualche punto le cellule si mostrano o disposte senza ordine, o a cordoni che hanno, a partire dalla venula centrale, un decorso irregolare generalmente flessuoso.

I vasi sanguigni, e in particolar modo la venula centrale ed i vasi interacinosi, sono dilatati e ripieni di sangue; i vasi interacinosi poi si presentano circondati da una neoformazione discretamente abbondante di connettivo.

A forte ingrandimento questo connettivo si vede essere di recente formazione, perchè costituito in prevalenza di elementi cellulari piccoli, rotondi o fusiformi con nuclei intensamente colorati (sezioni trattate col *van Gieson* o col metodo ematossilina, safranina o alcool picrico). Questi accumuli di cellule vanno riducendosi man mano ci si allontana dalla parete del vaso, e internandosi verso la venula centrale dell'acino, s'incontra soltanto qualche piccola cellula rotonda isolata e raramente in accumuli di due a quattro al massimo.

Scomparsi sono i limiti fra cellula e cellula epatica e parecchi elementi sono fusi fra loro. Il protoplasma si presenta disgregato e mostra qua e là spazi vuoti di varia grandezza, il nucleo ha conservato il suo volume e la sua forma normale, ma è povero generalmente di sostanza cromatica.

In mezzo alle cellule epatiche se ne trovano alcune che il tratta-

mento col *van Gieson* ha tinto in un color bruno intenso, che fa contrasto col colore giallo chiaro assunto dal protoplasma degli elementi vicini: in esse il nucleo è pure più intensamente colorato e più piccolo. L'aspetto di queste cellule è chiaramente granuloso. e i granuli che le costituiscono sono piuttosto grossi. Ci siamo subito persuasi, esaminando per controllo preparati senza colorazione, di trovarci in presenza di cellule cariche di pigmento biliare: di tale pigmento ne abbiamo visto anche libero, sebbene in quantità scarsissima. I capillari biliari sono un po' dilatati, ma non si presentano mai pieni di bile.

I vasi sanguigni, che abbiamo già detto essere dilatati e pieni di sangue, contengono fra i globuli rossi anche un detrito granuloso tinto in giallo intenso dall'acido picrico e che rappresenta il prodotto del disfacimento delle emazie. Più abbondante della norma è il contenuto di globuli rossi dei capillari intraacinosi, e globuli rossi di forma più o meno alterata troviamo infiltrati anche fra le cellule epatiche.

Esame istologico dei reni. — Specialmente alterati sono gli epiteli dei canalicoli contorti, in cui si ha molto avanzata la disgregazione del protoplasma e secondaria caduta dei detriti entro il lume del canalicolo, fusione di parecchie cellule fra loro, atrofia e raggrinzamento di molti nuclei. Alterazioni della stessa natura, ma che rappresentano gradi meno avanzati di necrobiosi degli elementi epiteliali del rene, si osservano in corrispondenza dei canalicoli retti. Nei glomeruli nè l'ansa nè la capsula sono alterate. I vasi sanguigni sono generalmente dilatati e pieni di sangue.

Riassumendo: *iniezioni ripetute di cloridrato di fenilidrazina nei conigli provocano nel fegato disgregazione del protoplasma delle cellule epatiche e fusione degli elementi fra loro, intensa e diffusa iperemia e comparsa di pigmento biliare intracellulare o libero; nel rene determinano necrobiosi degli epiteli ed iperemia.*

Questi reperti nel loro complesso collimano con quelli dati dal *Kaminer*; le differenze lievi dipendono probabilmente dalle modalità e dal decorso diverso delle esperienze.

Il fatto su cui è interessante rivolgere fin d'ora la nostra attenzione è l'intensa stasi sanguigna, perchè essendosi essa presentata sempre anche nei successivi esperimenti, fornisce un reperto costante, da esser preso in considerazione quando si vorrà spiegare la patogenesi dell'itterizia.

II. — Toluilendiamina.

Non abbiamo creduto opportuno di moltiplicare gli esperimenti neppure con questa sostanza, perchè i suoi effetti sul fegato abbiamo visto esser già stati descritti colla maggiore diligenza: ci siamo limitati perciò a sacrificare soltanto tre cani ed un coniglio.

Cane I (esperienza 3ª), del peso di kgr. 8,850.

23 maggio 1901. — Iniezione nella giugulare di un grammo di cloridrato di toluilendiamina sciolto in acqua.

Il sangue, che esaminato prima dell'iniezione si mostrava al microscopio perfettamente normale, presenta dopo un'ora dall'atto operativo parecchi globuli rossi *ratatinés* e qualche microcito. Il giorno dopo queste alterazioni del sangue sono più accentuate e si scorge inoltre del pigmento libero nel plasma. L'orina non dà la reazione dei pigmenti biliari.

26 maggio 1901. — Iniezione nella giugulare di 2 grammi di toluilendiamina. Il reperto di ripetuti esami microscopici del sangue dà i risultati sopra descritti.

Il giorno 28, vedendosi tinte in giallo le sclere e una debole reazione dei pigmenti biliari nell'urina dell'animale, lo si uccide, e all'autopsia si nota una tinta giallastra appena accennata del connettivo sottocutaneo, congesti e sub-itterici si trovano il fegato ed i reni.

Esame istologico del fegato, fatto sopra sezioni colorate colla cocciniglia alluminata, col van Gieson e coll'ematossilina, safranina con successivo differenziamento mediante l'alcool picrico:

A piccolo ingrandimento si vede conservato il disegno degli acini, ma anomalie di disposizione si notano nei cordoni di cellule che li costituiscono; in quanto che essi non hanno la solita direzione raggiata, ma invece un decorso flessuoso ed irregolare. Vi sono interi gruppi di elementi epatici che mostrano nel loro protoplasma degli spazi vuoti, ovali o rotondi, a margini ben netti e regolari: alcuni di questi spazi, nei frammenti di fegato fissati nel liquido di *Hermann*, sono occupati da goccie di colore nero (goccie di grasso). Queste zone, sempre molto estese, di degenerazione grassa, che arrivano ad occupare talvolta anche una metà dell'acino, disposte indifferentemente alla periferia o al centro dell'acino stesso, sono alternate con altre zone, in cui tale degenerazione non è apprezzabile a piccolo ingrandimento.

I vasi sanguigni, specialmente gli interacinosi, appariscono ripieni di sangue.

A forte ingrandimento le cellule epatiche si mostrano in generale ben distinte fra loro e tranne che nelle zone ricordate di intensa degenerazione grassa, il protoplasma loro apparisce normale, o tutt'al più contiene qualche scarsa gocciolina annerita dall'acido osmico.

I nuclei sono sempre benissimo conservati, assumono presto e in modo intenso le varie sostanze coloranti, mostrano evidente il reticolo cromatinico ed evidentissimo e grosso il nucleolo.

I capillari biliari presentano una lieve dilatazione, ma generalmente sono vuoti. Gli epiteli di rivestimento delle grosse diramazioni biliari sono rigonfi, vacuolizzati e spesso fusi fra loro. Scarso è il pigmento biliare, come benissimo ci si può persuadere esaminando i preparati senza colorazione, dove lo si vede o libero ed allora disposto in ammassi di granuli grossi ed irregolari, o intracellulare sotto forma di fine granulazione.

La modificazione più importante che presenta questo fegato riguarda i capillari intraacinosi, che appariscono enormemente dilatati, spesso varicosi e ripieni, piuttosto che di globuli rossi normali o variamente deformati, di ammassi di pigmento sanguigno tinto in giallo intenso (come le emazie) dall'acido picrico, e che rappresenta evidentemente il prodotto del disfacimento degli eritrociti, determinato dalla sostanza tossica introdotta.

Cane II (esperienza 4ª). Peso kgr. 10. — Anche in questo animale le iniezioni di toluilendiamina furono due, però la prima di un grammo e la seconda, fatta otto giorni dopo, di tre grammi. La via d'introduzione fu pure la vena giugulare; più grave può dirsi l'avvelenamento, in quanto che l'animale fu trovato morto la mattina dopo la seconda iniezione.

Esami microscopici ripetuti del sangue diedero gli stessi risultati del caso precedente. L'orina, raccolta dalla vescica durante l'autopsia, si presenta di colore rosso-scuro ed al microscopio mostra molti globuli rossi, qualche globulo bianco e cilindri granulosi: non dà la reazione dei pigmenti biliari.

Il fegato è molto diminuito di consistenza, di colorito rosso scuro tendente al giallognolo; è assai congesto: congesti sono anche i reni. Il connettivo sottocutaneo non presenta una tinta itterica apprezzabile.

Esame istologico del fegato. — Anche coll'osservazione a piccolo ingrandimento appare in modo manifesto che il fegato è andato incontro a gravissime alterazioni. Non v'è più in nessun punto la disposizione che ricordi quella dell'acino epatico, essendosi perduta la continuità negli ordini delle cellule e di conseguenza la direzione raggiata caratteristica.

A forte ingrandimento è difficile vedere ancora qualche cellula che ha conservato la sua forma normale. Elementi epatici, a forma irregolarmente triangolare o quadrangolare, a margini sfrangiati, riuniti fra loro a tre a quattro, e spesso anche liberi, si trovano in mezzo ad un detrito gra-

nuloso, prodotto evidente del disfacimento cellulare. Di avanzata disgregazione protoplasmatica si hanno i segni nell'interno delle cellule stesse, le quali sono ridotte a un detrito irregolarmente granuloso. Molte cellule contengono un abbondantissimo pigmento, i cui granuli, più o meno grandi, hanno un colore che va dal giallo chiaro al bruno verdastro. Molte cellule sono sprovviste di nucleo, alcune lo presentano tinto assai debolmente (*van Gieson*, ematossilina e safranina), altre colorito intensamente; sempre però esso si presenta a margini regolari e volume normale e con sostanza cromatica discretamente abbondante.

I vasi sanguigni, e in particolar modo gli interacinosi e i capillari intraacinosi, son dilatati e ripieni di un detrito granuloso, che pensiamo essere il prodotto del disfacimento dei globuli rossi: in mezzo a questo detrito vi sono scarsi globuli rossi normali o deformati.

Evidentissimo apparisce il fine reticolo dei capillari biliari, che si presentano vuoti, di ampiezza normale e colle pareti integre.

Queste lesioni sommariamente descritte ci dimostrano quanto rapidamente e gravemente abbia agito alterando globuli rossi e cellula epatica la dose di tre grammi di toluilendiamina, iniettati entro la giugulare del cane.

Cane III (esperienza 5ª). Peso kg. 23. — Qui si cambia la via d'introduzione della toluilendiamina, che viene somministrata per iniezioni sottocutanee e colle seguenti modalità:

21 gennaio 1902. — Iniezione sottocutanea di 2 grammi di toluilendiamina in soluzione idroalcoolica. Esaminato il sangue qualche ora dopo, vi si scorgono alcuni globuli rossi *ratatinés* e rarissimi ammassi di pigmento libero nel plasma, di colorito oscuro, quasi nero.

24 gennaio. — 2ª iniezione sottocutanea di 2 gr. di toluilendiamina; eguali i reperti del sangue a quello descritto or ora.

25 gennaio. — 3ª iniezione di 2 grammi di toluilendiamina. Aumentano le alterazioni del sangue, rappresentate da una certa quantità di blocchi di concrezioni brunastre, da scoloramento di gran numero di emazie e da presenza di microciti e poichilociti.

Il 26 comincia a notarsi un color giallo delle sclere, colore che va man mano diventando più carico, e che nei giorni seguenti comparisce e va pure crescendo di intensità nella cute e nelle mucose visibili.

28 gennaio. — Orine molto scure, ricche di pigmenti biliari: feci quasi completamente scolorate — 4ª iniezione sottocutanea di 2 grammi di toluilendiamina. Le alterazioni istologiche del sangue, il colorito giallo della cute e delle mucose, la presenza di pigmenti biliari nell'orina vanno sempre più accentuandosi, finchè il giorno 31 l'animale viene ucciso.

Al tavolo anatomico ci troviamo dinanzi a tessuti ed organi itterici in modo spiccatissimo: giallo assai intenso è il peritoneo, milza ingrossata e molto scura, reni assai scuri, bruno verdastri; fegato aumentato

di volume, diminuito di consistenza, di colorito giallo-bruno assai carico. Pervia la papilla del coledoco. L'orina contenuta ancora in vescica è di colore bruno verdastro.

Esame istologico del fegato. — Furono fatte sezioni dai frammenti fissati in *Zenker* ed in *Hermann*, e quali metodi di colorazione furono adoperati la cocciniglia alluminata, il *van Gieson* e la colorazione doppia di ematossilina e safranina con successivo differenziamento mediante alcool picrico.

A piccolo ingrandimento, pur vedendosi conservata grossolamente la forma degli acini, questi non appariscono nettamente limitati gli uni dagli altri e ciò per l' anormale disposizione delle cellule epatiche, le quali quasi più in alcun punto mostrano la direzione raggiata avente per centro la venula centrale, ma sono invece distribuite a linee irregolari. Queste linee sono fra loro divise da spazi molto ampi, il che fa subito pensare a dilatazione dei capillari sanguigni intraacinosi. Abbondante e diffusa a tutto il preparato è la degenerazione grassa, indicata dagli spazi vuoti rotondeggianti a margini regolari e dalle numerosissime goccie tinte in nero dall'acido osmico. In lieve aumento il connettivo interposto fra acino e acino.

A forte ingrandimento le alterazioni delle cellule epatiche appariscono assai gravi: molto di rado esse sono nettamente separate l'una dall'altra, per lo più sono fuse insieme a tre a quattro. Il protoplasma è granuloso e dove non presenta tinte in nero goccie di grasso, che ripetiamo sono numerosissime, o spazi vuoti che per la regolarità di forma e di contorno pensiamo esser stati occupati da grasso, esso si mostra di aspetto granuloso con spazi vuoti a forma irregolare, con zone di rarefazione, che riproducono una disposizione reticolare, o con un detrito evidente, come ultima espressione del processo necrobiotico.

I nuclei sono generalmente ben conservati, di forma e di volume normale, con lieve diminuzione di sostanza cromatica e spesso con evidente nucleolo.

Vi son delle file di cellule epatiche con tutti i caratteri ora descritti, cioè non distinte fra loro, con degenerazione grassa e in necrobiosi, che si presentano inoltre in spiccatissima atrofia, determinata dalla compressione che esercitano i capillari sanguigni intraacinosi molto dilatati.

Il contenuto di questi capillari è rappresentato in gran parte da sostanza granulosa, tinta in giallo intenso dall'acido picrico (prodotto di disgregamento delle emazie), da scarsi globuli rossi assai spesso molto deformati, da granuli o blocchi di pigmento biliare colorato in verdognolo, e da globuli bianchi, in parte linfociti, in parte polinucleati.

In molti tratti si percepisce assai chiaramente che la parete di questi capillari intraacinosi non è continua.

Anche i vasi sanguigni interacinosi sono ripieni di globuli rossi e

dei prodotti del loro disfacimento, e dalla parete di essi parte una neoformazione di connettivo con fibrille piuttosto scarse e con cellule rotonde o fusate discretamente abbondanti, connettivo che interponendosi fra acino e acino, va gradatamente diminuendo di quantità a partire dal vaso.

Le vie biliari sono dovunque dilatate, varicose, piene di bile. Questa stasi biliare è assai intensa, tanto che il reticolo dei minimi capillari biliari apparisce nettamente anche a piccolo ingrandimento come tante strie brune decorrenti fra le cellule epatiche. Come contenuto anormale di queste cellule epatiche ricorderemo ancora dei globuli rossi per lo più deformi o spezzettati. Raramente le cellule epatiche contengono pigmento biliare libero.

Riassumendo; l'enorme stasi biliare, la dilatazione dei capillari intraacinosi e la discontinuità della loro parete, la presenza diffusa dei prodotti del disfacimento dei globuli rossi, la degenerazione grassa avanzata e la necrobiosi delle cellule epatiche sono i particolari più interessanti posti in rilievo dall'esame istologico del fegato di questo cane.

Esame istologico dei reni. — Per esser brevi, non variando le alterazioni pei reni dei tre cani trattati colla toluilendiamina che nella intensità, ed in ragione diretta della gravità dell'avvelenamento, ne facciamo un sommario esame complessivo:

La capsula del *Bowmann* è spesso interrotta nella sua continuità, oppure discontinuo è lo strato epiteliale che la riveste: aumentato lo spazio capsulare, contenente un detrito granuloso a disposizione talvolta irregolarmente reticolare: sclerosi di parecchie anse del glomerulo.

Necrosi degli epiteli che rivestono i canalicoli uriniferi, fusione fra loro delle cellule, distruzione del protoplasma, percui residuano in molte zone, disposti lungo la membrana di basamento, soltanto i nuclei. Conseguenza di questo disfacimento protoplasmatico è la presenza di abbondanti cilindri granulosi che occupano il lume dei canalicoli.

Dove la necrosi è più grave, e precisamente in corrispondenza dei canalicoli contorti, si distinguono solo ammassi di protoplasma, in mezzo ai quali la maggior parte dei nuclei si presentano atrofici, deformati e assai scarsamente provvisti di sostanza cromatica.

I vasi sanguigni sono dilatati e pieni di globuli rossi frammisti ai prodotti del loro disfacimento; in qualche tratto di rene si vedono piccoli focolai emorragici.

Col liquido fissatore di *Hermann* si mettono talora in rilievo nel protoplasma degli epiteli dei canalicoli uriniferi delle goccioline nere, che indicano come anche nel rene abbia avuto luogo un certo grado di degenerazione grassa.

Coniglio (esperienza 6ª). Peso gr. 1,200. — Iniezione endovenosa di 20 ctgr. di toluilendiamina. L'esame del sangue fatto dopo 10-12 ore mo-

stra che i globuli rossi non si dispongono in pile, molti di essi sono totalmente scolorati ed esistono blocchi di concrezioni giallo-brune nel plasma. L'urina non dà la reazione dei pigmenti biliari.

A 24 ore di distanza dalla prima iniezione, se ne ripete un'altra di 20 ctgr., ma sottocutanea, e due giorni dopo, vedendosi le sclere colorite in giallo, positiva la reazione dei pigmenti biliari nelle orine e notevole sotto il microscopico il disfacimento dei globuli rossi, si sacrifica l'animale.

All'autopsia il connettivo sottocutaneo e le mucose visibili si presentano itterici, la milza congesta e aumentata di volume, i reni pure congesti con distinzione poco marcata fra sostanza corticale e sostanza midollare. Il fegato è scuro, diminuito di consistenza.

ESAME ISTOLOGICO DEL FEGATO. — A piccolo ingrandimento si vede conservata la forma dell'acino e regolare come di norma la direzione raggiata degli ordini di cellule epatiche a partire dalla venula centrale dell'acino, la quale si presenta sempre dilatata e talvolta contenente nel suo interno un detrito granuloso.

A forte ingrandimento le cellule epatiche si mostrano profondamente alterate, fuse fra loro in modo che le strie raggiate che vanno dal centro alla periferia del lobulo assomigliano a cordoni grossolanamente granulosi di protoplasma, nei quali si succedono in serie lineare i nuclei. Questi sono generalmente bene conservati e intensamente hanno assunto la sostanza colorante (ematossilina usata tanto col metodo *van Gieson* come colla doppia colorazione, associata cioè alla safranina), la quale pone in rilievo un chiaro reticolo di cromatina e un evidente nucleolo.

Il protoplasma si presenta disgregato, con numerosi spazi vuoti, determinanti un aspetto di reticolo irregolare a larghe maglie, in mezzo al quale esistono scarse goccioline di grasso tinte in nero dall'acido osmico.

Dilatati i vasi sanguigni ed in modo particolare i capillari intraacinosi, contenenti sostanza granulosa che assume molto facilmente l'acido picrico, e scarsissime emazie deformate.

I capillari biliari sono dilatati, in qualche punto anche in modo spiccato, ma si presentano sempre vuoti.

Il pigmento biliare è del resto molto scarso anche nelle altre parti del fegato, non mostrandone l'esame microscopico di sezioni non colorate in quantità apprezzabili nè all'interno nè fuori delle cellule epatiche.

ESAME ISTOLOGICO DEL RENE. — Gli epiteli dei canalicoli uriniferi presentano, come in tutti i casi finora descritti, alterazioni molto gravi, più evidenti in corrispondenza dei canalicoli contorti.

Si tratta di una necrosi profonda del protoplasma, i cui prodotti di disfacimento abbandonano il corpo cellulare, dove lasciano estese perdite di sostanza sotto forma di spazi vuoti a margini irregolari anfrattuosi,

e cadono nel lume del canalicolo, andando così a costituire dei cilindri granulosi.

I nuclei invece sono ben conservati e discretamente provvisti di sostanza cromatica.

La necrosi del protoplasma è visibile anche nell'epitelio di rivestimento della capsula del *Bowmann*, dove se ne ha di conseguenza interruzione nel rivestimento stesso della capsula e presenza di un detrito granuloso nello spazio capsulare.

Come si può vedere dalla descrizione fatta, le conseguenze del trattamento con toluilendiamina sono anche nel coniglio necrosi degli epiteli renali e nel fegato necrosi delle cellule epatiche, dilatazione dei vasi sanguigni, e degenerazione grassa, scarsa in causa della lieve durata dell'esperimento.

* * *

Dal confronto dei nostri reperti del fegato con quelli dell'*Afanassiew* e del *Browicz*, risulta che essi sono in complesso eguali ed egualmente interessanti. Fatto costante, osservato pure dal *Browicz*, è l'ampliamento e la stasi dei capillari sanguigni intraacinosi. Risulta pure assodato dai nostri esperimenti che la toluilendiamina provoca, come ha descritto l'*Afanassiew*, un'intensa degenerazione grassa delle cellule epatiche; nè può invocarsi come argomento contro tale asserto il reperto negativo del cane secondo, in cui l'andamento acuto dell'intossicazione (morte dopo 24 ore dall'iniezione di 3 grammi di toluilendiamina) non diede, diremo così, tempo di formarsi alla degenerazione grassa, a produrre la quale non era stata sufficiente la prima iniezione di un grammo di tossico.

Interessante l'esame istologico del cane primo, in cui pur essendosi notata all'autopsia evidente, per quanto iniziale, l'itterizia, le cellule epatiche in generale erano ben conservate, e ciò notiamo a conferma delle idee espresse dal *Browicz* sulla patogenesi dell'ittero. In conformità a queste idee potremo pensare che la cellula epatica sana e normale ha trasformato in bile l'eccesso di materiale nutritizio dato dall'aumento di sangue, o per dir meglio dall'emoglobina libera e dal prodotto del disfacimento dei globuli rossi.

Dobbiamo aggiungere però che un'iniezione a forte dose e ripetute iniezioni di toluilendiamina determinano, non sa-

premmo decidere se direttamente per azione del tossico o indirettamente in causa dell' enorme distruzione di globuli rossi, forse per ambedue queste cause, la necrosi delle cellule epatiche.

Stasi biliare abbiam visto soltanto nel fegato del terzo cane e non come occorse all'*Afanassiew* e al *Browicz* più spiccata al centro che alla periferia dell' acino, ma, forse per l'intensità del processo, diffusa uniformemente a tutto l' acino.

Pure soltanto nel fegato del terzo cane osservammo aumento ed infiltrazione parvicellulare del connettivo interacinoso, come descrisse l'*Afanassiew*.

Superfluo il notare che queste diversità di reperti si possono attribuire alle variate modalità dell' esperimento, come ad esempio alla quantità di tossico somministrato ed alla via scelta per introdurlo nell' organismo.

III. — Acido pirogallico.

Ci siamo serviti più su larga scala di questa sostanza, perchè abbiam visto essere stata studiata riguardo ai suoi effetti sulla struttura del fegato meno profondamente della toluilendiamina e della fenilidrazina, ed anche perchè l' effetto tossico che manifesta, come vedremo, sugli animali è più grave e più rapido. Quest' ultima considerazione ci permetteva di tentare una serie di esperimenti che ci sembrano nuovi e che qualche punto speravamo potessero chiarire sulla patogenesi dell'ittero. Pensammo infatti che si potesse più facilmente arrivare a comprendere o almeno ad intuire il meccanismo di produzione dell' itterizia, quando oltre all'esame istologico del fegato fatto allorchè l' itterizia stessa era comparsa evidente nell'animale, si istituisse anche l' esame di tale organo, prima che pigmento biliare si fosse diffuso nell' organismo. Se troveremo allora, si è detto, alterazioni negli elementi fondamentali costituenti il fegato, si potrà decidere se ad esse alterazioni, o a quali di esse, debba attribuirsi importanza come momento causale dell'ittero.

Perciò abbiamo condotto le esperienze con una certa pro-

gressione per quanto concerneva le dosi e il numero delle iniezioni, e abbiamo sacrificato gli animali a intervallo di tempo variabile, prima e dopo la comparsa di pigmenti biliari nelle orine o nei tessuti. Si è cominciato con una piccola dose di sostanza, e la *prima serie di esperienze* è costituita di un gruppo di animali (conigli) che di tale dose sopportarono una iniezione unica, avendo tutti circa lo stesso peso di 1 kgr.

Coniglio I (esperienza 7ª). — Iniezione sottocutanea di 25 ctgr. di acido pirogallico. Uccisione dopo quattro ore.

L'esame istologico del fegato senza colorazione mostra entro alcune cellule epatiche degli accumuli di granuli di color giallo oscuro, di varia grandezza, ma generalmente minuti, in mezzo ai quali però, sebbene assai di rado, si vedono delle concrezioni più intensamente colorate in bruno e di volume molto maggiore. Anche fegati normali contengono di tali granuli, ma sempre in quantità di gran lunga minore di quella rinvenuta in questo caso.

Coniglio II (esperienza 8ª). — Iniezione di 25 ctgr. di acido pirogallico sotto cute. Uccisione dopo 5 ore.

Nelle sezioni di fegato senza colorazione si presentano diffusi in tutte le cellule epatiche, ed ancora in maggior quantità che nel coniglio primo, i granuli di pigmento sopra descritti.

Coniglio III (esperienza 9ª). — Iniezione di 25 ctgr. di acido pirogallico sotto cute. Uccisione dopo 6 ore.

La quantità di pigmento è ancora abbondantissima, ma non è esso diffusamente distribuito a granuli entro gli elementi epatici, perchè di questi ve ne sono solo dei gruppi che riproducono la disposizione sopra descritta. Quivi invece sono molto numerosi i blocchi di sostanza di color giallo-mogano, costituiti di granuli molto più grossi, aggruppati in modo da mostrare degli ammassi di concrezioni a forma irregolare, tanto intracellulari che extracellulari. Ad escludere che questi siano blocchi di pigmento sanguigno, oltre al colore, che è più carico di quello che si osserva normalmente negli accumuli di emoglobina, concorre il fatto che accurati esami a fresco del sangue, istituiti sempre immediatamente prima dell'uccisione dei tre animali, non resero evidente nel plasma alcun accumulo di pigmento e neppure alterazioni degne di nota dei globuli rossi.

Sezioni dei fegati di questi tre conigli, colorate colla cocciniglia e col metodo *van Gieson*, non mostrano alterazioni rilevabili all'esame microscopico. Le cellule, situate regolarmente in mezzo al doppio reticolo dei capillari sanguigni intraacinosi e dei capillari biliari, visibili in molti punti specialmente coll'immersione (capillari sanguigni e biliferi

dovunque normali di ampiezza, a pareti integre, senza contenuto anormale), hanno conservato la loro forma poligonale, sono allineate fra loro in modo raggiato a partire dalla venula centrale dell'acino, e presentano il protoplasma granuloso, come è dato generalmente di vedere nei fegati normali di coniglio, e il nucleo pure normale.

In qualche piccolo tratto appariscono aggruppamenti di alcuni globuli rossi, ma non in quantità tale da costituire un fatto patologico importante.

Lo stesso reperto negativo per quanto concerne alterazioni istologiche del fegato ottenemmo:

Nel coniglio quarto e nel coniglio quinto (esperienza 10ª e 11ª), uccisi 12 ore dopo iniezione di 25 ctgr. di acido pirogallico:

Nel coniglio sesto e nel coniglio settimo (esperienza 12ª e 13ª), uccisi 24 ore dopo l'unica iniezione, sempre di 25 ctgr. di acido pirogallico, e nelle sezioni non colorate dei fegati di questi quattro animali non abbiamo visto all'esame microscopico granuli di pigmento intra o extracellulare, o tutt'al più ne abbiamo notato in quella scarsa quantità che si nota tanto spesso nei fegati normali.

Seconda serie di esperienze. — È costituita di un gruppo di animali che ricevettero due iniezioni di una dose scarsa di acido pirogallico.

Coniglio VIII (esperienza 14ª). Peso gr. 1150. — Iniezione sottocutanea di 25 ctgr. di acido pirogallico, che si ripete dopo 24 ore. A distanza di cinque ore da questa seconda iniezione, si uccide l'animale, dopo aver esaminato il sangue, che colla presenza di globuli rossi scolorati o variamente deformi e di pigmento libero nel plasma, fornisce la prova di aver subìto l'azione dissolvitrice del tossico; e l'orina, la quale invece non mostra alcuna traccia di pigmenti biliari.

Rileviamo subito, quale reperto della massima importanza, che l'esame istologico del fegato, il quale all'autopsia si presentava congesto lievemente e pur lievemente itterico, istituito sopra sezioni non trattate con alcuna sostanza colorante, dimostra la presenza di abbondantissimo pigmento, che di preferenza occupa il protoplasma delle cellule epatiche sotto forma di granuli giallo-oscuri. Scarsi sono i blocchi del pigmento libero, disposti ad ammassi di concrezioni irregolari.

Coniglio IX (esperienza 15ª). Peso gr. 1120. — Due iniezioni sottocutanee di ctgr. 25 di acido pirogallico a distanza di 48 ore. Uccisione 12 ore dopo la seconda iniezione. Sangue colle stesse alterazioni del caso precedente, reazione positiva dei pigmenti biliari nell'orina, incipiente colorazione itterica dei tessuti. Organi congesti, e in modo più spiccato il fegato, che si mostra di colore rosso-bruno e di consistenza diminuita.

Gli stessi caratteri presentano gli organi, il sangue e l'orina del *Coniglio X* (esperienza 16ª). Peso gr. 1200. — Iniettato sottocute, due volte a distanza di 48 ore, con una dose di 25 ctgr. di acido pirogallico, e ucciso 24 ore dopo la seconda iniezione.

Dopo aver ricordato che sezioni non colorate di fegato di questi due animali non mostrano all'esame microscopico anormale aumento entro le cellule di granuli di pigmento, passiamo ad una osservazione istologica più dettagliata, complessiva per i tre conigli, di sezioni di fegato colorate colla cocciniglia alluminata, col metodo *van Gieson* e coll'ematossilina e safranina e successivo differenziamento con alcool picrico.

In questo ESAME MICROSCOPICO si nota un graduale procedere delle alterazioni: infatti poche sono le aree degenerate nel fegato del coniglio primo ed in esse si notano i primi accenni della necrobiosi della cellula epatica, il cui protoplasma a grossi granuli irregolari presenta qualche spazio vuoto a margini anfrattuosi.

Più diffuse e più gravi sono le alterazioni nei fegati degli altri due conigli, in cui si arriva a una distruzione così forte, che in mezzo a circoscritte aree di tessuto in cui ancora le lesioni cellulari non hanno prodotto la perdita di forma dei singoli elementi e la perdita dei normali loro rapporti, si hanno da una parte gruppi di cellule epatiche di cui non resta che il contorno, qualche granulo di protoplasma ed il nucleo; dall'altra fusione completa di gran numero di cellule, in modo da risultarne un ammasso di protoplasma granuloso disposto ad irregolare reticolo e cosparso di nuclei.

Interessanti sono pure le alterazioni che nei tre fegati in modo variamente diffuso presentano i nuclei stessi.

Anzitutto variazioni di forma e di struttura. Il nucleo ha contorni irregolari, colla sostanza cromatica disposta a blocchi lobulati o a forma di ferro di cavallo. Non sono queste le note caratteristiche della picnosi, e tanto meno della cromatolisi: ci sembra invece che siano da ascrivere a quella classe di alterazioni della cromatina, che va sotto il nome di disposizione anomala delle masse cromatiche [1] e che forse rappresenta nel nostro caso la fase iniziale della picnosi.

Degne di nota poi sono le variazioni di tinta che assumono i nuclei di questi fegati di fronte al trattamento col *van Gieson*.

Alcuni nuclei presentano tinto in rosso il nucleo e le anse del reticolo cromatico, in altre la colorazione rossa è diffusa a tutto il corpo nucleare. Vi sono altri nuclei, poveri di sostanza cromatica disposta a granuli e tinti diffusamente con quell'intonazione di colore che assume di fronte all'acido picrico l'emoglobilina.

Spesso entro la cellula epatica si hanno le due varietà di nuclei ora descritti, cioè i gialli con scarsa cromatina e i rossi con cromatina ab-

[1] Vedi LUSTIG, *Patologia Generale*, Vol. I, pag. 370.

bondante. Forse i nuclei gialli sono quelli che nella cellula preesistevano all'esperimento, e che risentendo degli effetti dannosi dell'emoglobina libera circolante e fors'anche dell'acido pirogallico stesso, sarebbero andati incontro a un processo regressivo, rappresentato dalla scarsità di granuli di cromatina e dalla facilità nell'assumere l'emoglobina libera. I nuclei rossi con abbondante sostanza cromatica sarebbero probabilmente nuclei giovani neoformati. S'intende bene che si tratta qui di una semplice ipotesi, che osiamo avanzare, non sapendo in quale altro modo dare la spiegazione del fatto della diversità di tinta.

I capillari biliari sono sempre vuoti, ma ampi e dilatati: la dilatazione è più evidente nelle zone in cui maggiore è la distruzione delle cellule epatiche.

Dilatati e ripieni di sangue sono in tutti tre i fegati ora descritti i capillari sanguigni intraacinosi, il loro contenuto è di preferenza globuli rossi deformi o frammentati, scarso invece è il detrito granuloso. Dilatata, pur non contenendo che scarsa quantità di globuli rossi, è generalmente la venula centrale dell'acino.

Coniglio XI (esperienza 17ª). Peso gr. 1600. — Iniezione sottocutanea di 25 ctgr. di acido pirogallico si fa il 29 gennaio 1902. Il 31 gennaio si fa sottocute una seconda iniezione di 20 cgr. di acido pirogallico. Il giorno seguente all'esame microscopico del sangue si vedono scarsi globuli rossi disgregati o scolorati, l'orina di colore oscuro dà una debole reazione dei pigmenti biliari. Le sclere sono leggermente tinte in giallo. Il giorno 2 febbraio l'animale muore.

All'autopsia si vede il connettivo sottocutaneo colorato in giallo chiaro, di aspetto pressochè normale la milza ed i reni, congesto il fegato.

Esame istologico del fegato. — Già a piccolo ingrandimento si vede che la venula centrale dell'acino e i capillari sanguigni intraacinosi sono dilatati e ripieni di sangue, tanto da avere colla compressione deviato le cellule epatiche dalla loro posizione normale. Infatti, pur essendo grossolanamente conservato il disegno dei singoli acini, non è più evidente invece la direzione raggiata delle colonne cellulari.

Un esame a forte ingrandimento ci fornisce un reperto uguale nelle sue linee generali a quello or ora descritto per il gruppo dei tre conigli precedenti: la stessa necrosi del protoplasma, seguita da formazione di spazi vuoti o da scomparsa della sostanza protoplasmatica; le stesse alterazioni dei nuclei, fra i quali però scarsi sono quelli atrofici a forma irregolare e con anomala disposizione della sostanza cromatica. Per la maggior parte i nuclei hanno volume e forma normale: molto spiccate invece sono le differenze di colorazione, in quantochè a nuclei con reticolo di cromatina e nucleolo rosso, ben s'intende sempre nei preparati allestiti col metodo di *van Gieson*, si alternano nuclei in cui tale colore rosso è più intenso e diffuso, e in cui la cromatina è molto abbondante,

e d'altra parte nuclei con scarsa cromatina e tinti diffusamente in giallo paglierino. Per l'interpretazione di questi particolari rimandiamo a quanto è già stato detto (conigli VIII, IX e X).

Dilatati lievemente e solo in qualche punto sono i capillari biliari. Enormemente dilatati invece e ripieni di globuli rossi deformi e di scarsissimo detrito granuloso sono i capillari intraacinosi, che determinando per tale circostanza una compressione sulle file degli elementi epatici, li hanno in certe zone resi notevolmente atrofici. In generale integra è la parete di questi capillari intraacinosi; non mancano però i punti in cui si nota in essa parete una soluzione di continuità, della quale sono conseguenza emorragie circoscritte in mezzo alle cellule epatiche.

All'esame microscopico di sezioni di questo fegato non colorate non è dato notare aumento di pigmenti biliari.

In *un terzo gruppo di conigli* si è aumentata la dose del tossico.

Coniglio XII (esperienza 18ª). — Iniezione sottocutanea di 50 ctgr. di acido pirogallico per un peso di gr. 1100 dell'animale. Uccisione 5 ore dopo l'esperimento, quando ancora le orine non presentavano reazione dei pigmenti biliari, nè il sangue traccia di pigmento libero, soltanto globuli rossi scolorati e deformi.

All'autopsia il rene è leggermente congesto, il fegato si presenta a superficie molto scura, non diminuito di consistenza, e l'area di sezione, pur palesando una discreta congestione dell'organo, ha un colorito molto meno intenso della superficie.

All'ESAME MICROSCOPICO DEL FEGATO poche o nulle sono le alterazioni rilevabili nel protoplasma, normale la forma e la disposizione delle cellule; notevoli invece le alterazioni dei nuclei, o per essere più precisi, di alcuni nuclei, che alternati ad altri normali per forma e volume e con abbondante sostanza cromatica, si presentano atrofici, raggrinzati, a margine dentellato, intensamente e diffusamente colorati dalle varie sostanze coloranti da noi usate, con cromatina raggruppata in scarsi e grossi blocchi omogenei o diffusa a tutto il corpo nucleare (picnosi).

Abbondantissimi i granuli di pigmento giallo-scuri, che occupano di preferenza il protoplasma delle cellule epatiche: scarsi i blocchi di pigmento più scuro estracellulari.

Lievemente aumentato il contenuto in globuli rossi dei capillari sanguigni intraacinosi.

Coniglio XIII (esperienza 19ª). Peso gr. 1250. -- Iniezione sottocutanea di 50 ctgr. di acido pirogallico: uccisione dell'animale dopo 24 ore. Nel sangue le comuni alterazioni non molto avanzate; scoloramento delle emazie, scarsa loro distruzione e pochissimo pigmento libero sotto forma di granuli giallo-scuri.

All'autopsia sclere e connettivo sottocutaneo coloriti in giallo assai pallido. L'orina, raccolta direttamente dalla vescica, dà una debolissima reazione dei pigmenti biliari.

ESAME ISTOLOGICO DEL FEGATO. — Disgregazione notevole del protoplasma, avanzatissima in molte zolle, nelle quali il protoplasma stesso andato distrutto, ha lasciato nel corpo della cellula degli spazi vuoti spesso molto grandi. Talora dell'elemento cellulare non è rimasto che un sottile strato periferico di sostanza irregolarmente granulosa ed il nucleo. Questo poi è sempre profondamente alterato. In questo fegato non esiste quasi più un nucleo normale nella forma o nel contenuto, poichè sono tutti più o meno atrofici, raggrinzati, a margini anfrattuosi con sostanza cromatica disposta a mora o a ferro di cavallo, e sempre a grossi blocchi uniformemente ed intensamente colorati (*van Gieson* — ematossilina e safranina); oppure con evidente diffusione della cromatina, per cui risulta l'aspetto omogeneo senza struttura alcuna del nucleo, che rimane in totalità intensamente colorato (picnosi).

Nessuna alterazione degna di nota nei capillari biliari, eccettuata una scarsa dilatazione di alcuni di essi.

Dilatazione dei capillari sanguigni intraacinosi.

Non si nota in questo fegato aumento di pigmenti biliari nè intra- nè estracellulari.

Coniglio XIV (esperienza 20ª). Peso gr. 1050. — Iniezione sottocutanea di ctgr. 50 di acido pirogallico. Muore 32 ore dopo l'iniezione.

Per quanto riguarda il reperto dell'autopsia, del sangue, dell'orina e i PARTICOLARI ISTOLOGICI DEL FEGATO rimandiamo al caso precedente, non potendo che ripetere quanto ivi è stato detto.

Aggiungeremo solo che dalla parete dei vasi sanguigni interacinosi parte una discreta neoformazione connettivale, che gradatamente diminuendo coll'allontanarsi dal vaso, va insinuandosi fra acino e acino. Non crediamo sia il caso di dare importanza a questo particolare dell'esame microscopico, ritenendo questo aumento del connettivo, che non arriva a un grado tale che ci permetta di parlare di cirrosi, preesistente all'esperimento.

Restano infine a descrivere gli effetti dell'*iniezione di dosi elevate di acido pirogallico.*

Coniglio XV (esperienza 21ª). Peso gr. 1300. — Iniezione nella giugulare di un grammo di acido pirogallico. Questa dose della sostanza manifesta la sua azione tossica molto rapidamente, in quantochè subito dopo l'iniezione si hanno nell'animale sintomi di alterata funzione dei centri bulbo-midollari, quali una paralisi generale, modificazioni del respiro, che diventa superficiale e affannoso e un accasciamento completo. L'animale passa ben presto ad uno stato di collasso, e non dà altro segno di vita che qualche scossa convulsiva degli arti, che si ripete a

lunghi intervalli, e muore dopo 5 ore dalla operazione. Gravi e diffuse sono le solite alterazioni dei globuli rossi.

All'autopsia i tegumenti presentano il loro colorito normale.

La milza è congesta, e così pure sono molto congesti i reni. L'orina è sanguinolenta, non dà la reazione dei pigmenti biliari: il fegato è molto scuro, diminuito di consistenza e al taglio lascia fuoriuscire sangue vischioso di colore molto scuro. La cistifellea è piena di bile.

Esame istologico del fegato. — L'esame a piccolo ingrandimento non lascia vedere deviazioni dalla norma nel disegno e nei rapporti degli acini epatici. I metodi di colorazione sono i soliti più volte citati.

A forte ingrandimento si vedono le cellule epatiche per lo più fuse fra loro o a margini irregolari: alcune sono atrofiche. La cellula in molti punti presenta un aspetto rarefatto o reticolare, per la presenza di piccoli spazi vuoti irregolari, dovuti a distruzione della sostanza protoplasmatica; altre volte, quale residuo ultimo della necrosi del protoplasma, si ha un detrito scarso granuloso, in mezzo al quale esiste ancora il nucleo, e vicino ad esso talora si vedono uno o due globuli rossi, insieme a granuli o concrezioni di pigmento biliare.

Il nucleo, normale generalmente per forma e per dimensioni, presenta diminuzione della sostanza cromatica, le cui anse sono frammentate (cariolisi iniziale); i nucleoli sono bene conservati.

All'esame di sezioni di fegato non colorato si vede discretamente abbondante il pigmento giallo scuro, disposto a piccoli granuli entro la cellula epatica, o fuori della cellula a granuli o a blocchi costituiti di concrezioni a forma irregolare.

I capillari biliari per lo più non si distinguono chiaramente, perchè sono mascherati dal detrito, proveniente in parte dalla disgregazione del protoplasma delle cellule epatiche e probabilmente anche in parte dal disfacimento delle emazie. In quei tratti però dove i capillari biliari sono visibili, essi si presentano dilatati, e in modo più evidente dove ha avuto luogo la maggior distruzione del protoplasma delle cellule epatiche.

Entro i capillari sanguigni intraacinosi notevolmente dilatati si vede un detrito granuloso, ed in mezzo ad esso abbondanti globuli rossi di forma alterata, raggrinzati, e notevole quantità di globuli bianchi.

Cane (esperienza 22ª). Peso Kgr. 11. — Iniezione entro la giugulare di tre grammi di acido pirogallico. Appena operato l'animale presenta grave stato di depressione, vomito e forti contrazioni degli arti. Muore coi sintomi di paralisi bulbare tre ore dopo l'iniezione. Il sangue presenta un colorito brunastro ed al microscopio lascia vedere alcuni globuli rossi frammentati, altri decolorati e accumuli di granuli o blocchi di pigmento liberi nel plasma. I reni sono un po' congesti, l'orina è limpida di colorito normale: la reazione dei pigmenti biliari è negativa. Il fegato bruno lascia fuoriescire al taglio sangue vischioso di colorito molto scuro. Piena di bile è la cistifellea.

ALL' ESAME ISTOLOGICO DEL FEGATO si notano alterazioni tanto simili a quelle del fegato del coniglio iniettato con un grammo di acido pirogallico, che si crede opportuno di tralasciare, per brevità, di farne una descrizione minuta. Ricordiamo solo che anche qui si tratta sempre di lesioni che colpiscono di preferenza il protoplasma. Le cellule epatiche non mostrano limiti netti ed in parecchi punti son fuse fra loro e presentano degli spazi vuoti irregolari di varia dimensione, dovuti a scomparsa di sostanza protoplasmatica. Si notano ancora qua e là granuli o concrezioni irregolari di pigmento biliare intra- o extra-cellulare: discreta infiltrazione di globuli bianchi.

I capillari biliari sono in qualche tratto dilatati. I capillari sanguigni intraacinosi sempre dilatati e ripieni di sangue.

ESAME ISTOLOGICO DEI RENI. — I reni di tutti gli animali iniettati con acido pirogallico mostrano lesioni di eguale natura, ma più gravi negli avvelenamenti acuti provocati con somministrazione del tossico ad alte dosi, e gravissime anche negli animali rimasti in vita più a lungo e che hanno sopportato più iniezioni della sostanza venefica.

Trattandosi di un complemento di ricerca, che esce dagli stretti limiti del tema che ci siamo proposti, ci sembra che basti una descrizione complessiva e sommaria.

In qualche glomerulo del *Malpighi*, interrotta nella sua continuità è la capsula del *Bowmann*, in necrosi l'epitelio di rivestimento, dilatato ed occupato da un detrito granuloso lo spazio capsulare e sclerosata si mostra qualche ansa del glomerulo.

Nei canalicoli retti e nei contorti, ma in questi ultimi più spiccatamente, sono assai gravi le alterazioni dell'epitelio; esso è assai basso, le cellule che lo costituiscono sono fra loro fuse, talora in modo da formare uno strato continuo di sostanza protoplasmatica, in mezzo alla quale i nuclei si sono generalmente mantenuti normali. In molti canalicoli dei reni degli animali che hanno subìto l'avvelenamento più grave le lesioni sono così avanzate, che del canalicolo stesso è residuata solo la membrana di basamento, vicino alla quale esiste ancora qualche nucleo e scarsi granuli di protoplasma. Nell'interno del canalicolo, quale prodotto del disfacimento degli epiteli, si vede un detrito granuloso, raramente tanto abbondante da costituire un vero cilindro che va ad ostruire più o meno completamente il lume del canalicolo stesso.

I vasi sanguigni sono in generale dilatati e pieni di sangue.

* * *

Dall'insieme degli esami dei fegati di animali trattati con acido pirogallico si vede dunque che ben presto si producono in essi alterazioni gravi nel protoplasma (necrosi) e nel nucleo (atrofia

anomola disposizione della cromatina, picnosi), *e che costante si può dire, ad eccezione dei casi in cui l'iniezione fu unica e di quantità assai scarsa, la dilatazione e l'aumento nel contenuto sanguigno dei capillari intraacinosi.*

Il reperto della necrosi sta in accordo colle osservazioni dell'*Afanassiew*: non avremmo invece nei nostri conigli notato quell'aumento del connettivo, per il quale detto autore si sente autorizzato di indicare il processo nel suo insieme come una epatite interstiziale. Noteremo però che probabilmente questa diversità di vedute è più apparente che reale, perchè mai nessuno degli animali nostri restò in vita più di 3-4 giorni, mentre ad esempio il cane dell'esperimento 6° dell'*Afanassiew* rimase sotto l'azione di dosi crescenti di acido pirogallico ben venti giorni, creandosi così la condizione favorevole al formarsi di nuovo tessuto connettivo.

* * *

Conclusioni e considerazioni.

Abbiamo creduto non superfluo esaminare istologicamente anche i reni degli animali iniettati colle varie sostanze tossiche (fenildrazina, toluilendiamina e acido pirogallico), perchè l'iniezione di esse determina generalmente prima dell'itterizia il fenomeno dell'albuminuria. Una sintesi dei reperti di tali esami ci porta a concludere:

I. — Che la fenilidrazina, la toluilendiamina e l'acido pirogallico determinano nei reni alterazioni di egual natura, e la cui intensità varia in ragione diretta dell'aumento di dose del tossico.

II. — Che le alterazioni colpiscono di preferenza il protoplasma degli epiteli dei canalicoli uriniferi e sono più gravi in quelli dei canalicoli contorti. Si tratta sempre di un processo necrobiotico, le cui conseguenze sono fusione degli elementi epiteliali fra loro, disgregazione del protoplasma e formazione di un detrito granuloso, che va spesso ad occupare il lume dei canalicoli uriniferi.

III. — Che alle alterazioni degli epiteli dei canalicoli si possono associare alterazioni dei glomeruli di *Malpighi*, quali soluzione di continuo della capsula del *Bowmann*, necrosi degli epiteli che la rivestono, presenza di un detrito granuloso nello spazio capsulare dilatato, e più di rado sclerosi di qualche ansa del glomerulo.

* * *

La nostra attenzione però fu rivolta specialmente al fegato, e poichè scopo delle nostre ricerche era di studiare la patogenesi dell' itterizia, abbiamo cercato di formulare secondo questo scopo stesso le conclusioni desunte dagli esami istologici. Crediamo dunque di poter affermare quanto segue:

I. — L' iniezione sottocutanea nei conigli di scarsa quantità di acido pirogallico (25 ctgr.) determina un accumulo di granuli e di concrezioni di pigmento biliare entro le cellule epatiche. Questo pigmento va aumentando fino a raggiungere un massimo sei ore dopo l' iniezione: poi gradatamente diminuisce e scompare, per presentarsi ancora in seguito ad una nuova introduzione della sostanza tossica.

II. — I conigli uccisi o morti uno o due giorni dopo un' unica iniezione sottocutanea di 50 ctgr. di acido pirogallico presentano gravi alterazioni istologiche nel fegato e precisamente necrosi e disgregazione della sostanza protoplasmatica; atrofia, anomalie di disposizione delle masse cromatiche e picnosi dei nuclei.

III. — Eguali lesioni delle cellule epatiche presentano i conigli che ricevettero due iniezioni sottocutanee, di 25 ctgr. ciascuna, di acido pirogallico.

IV. — Una sola iniezione abbondante di acido pirogallico fatta entro la giugulare (1 grammo nel coniglio e tre grammi nel cane) determina un avvelenamento acutissimo e la morte dell' animale dopo poche ore coi sintomi di paralisi bulbare. Nel fegato si nota all' esame microscopico rapida e profonda distruzione del protoplasma delle cellule epatiche.

V. — Iniezioni ripetute di cloridrato di fenilidrazina nei

conigli, fatte sotto cute alla dose di 2 ctgr. per volta, producono necrobiosi della cellula epatica, che si appalesa colla disgregazione del protoplasma e con fusione fra loro di gruppi di cellule.

VI. — Negli avvelenamenti da toluilendiamina accanto alla necrosi del protoplasma esiste spiccatissima la degenerazione grassa della cellula epatica.

VII. — Reperto costante nei fegati di cani o di conigli trattati con iniezioni a dosi varie di fenilidrazina, di toluilendiamina e di acido pirogallico è la dilatazione, per lo più modica, dei capillari biliari e la dilatazione invece molto spiccata e la stasi sanguigna di tutti i vasi del fegato e specialmente dei capillari intraacinosi.

VIII. — Soltanto nel caso in cui l'itterizia è molto intensa si rende manifesta la stasi biliare.

* * *

Soffermandoci ora un po' a discutere questi reperti, vediamo da essi scaturire un'ipotesi sulla patogenesi dell'ittero, che nelle lesioni istologiche del fegato trova qualche fondamento di verità.

Anzitutto importantissimo è il reperto dei granuli di bile, che si presentano numerosi e diffusi a tutte le cellule epatiche cinque o sei ore dopo l'iniezione di acido pirogallico anche a dose piccola, e la cui presenza non può essere spiegata che pensando alla proprietà dell'acido pirogallico di mettere in libertà dell'emoglobina, essendo noto che da tale sostanza colorante del sangue si forma la sostanza colorante della bile.

Anche se all'esame microscopico del sangue non sono state poste in risalto notevoli alterazioni, è lecito pur tuttavia di pensare che 25 ctgr. di acido pirogallico abbiano messo in libertà e portato al fegato emoglobina libera in quantità sufficiente a determinare aumento di granuli di pigmento biliare entro le cellule.

Questo pigmento intracellulare rappresenta un semplice inizio della formazione di bile: così resterebbe spiegato che

non ne troviamo più esaminando i fegati dopo 12 o 24 ore dall'iniezione di acido pirogallico, quando cioè essi granuli sono stati eliminati per le vie di efflusso integre e pervie, e ne ritroviamo ancora entro la cellula epatica quando si ripeta l'iniezione.

Se l'acido pirogallico, oppure anche la toluilendiamina e la fenilidrazina, sono introdotti nei cani e nei conigli a dosi elevate o a dosi scarse e ripetute, mettono in libertà emoglobina in maggior copia, e questa insieme al prodotto del disfacimento dei globuli rossi, agirebbe come un vero veleno sulla cellula epatica, provocandone la necrosi o la necrobiosi e infine la distruzione quasi completa.

L'ipotesi del *Browicz* che la cellula epatica sana e normale può trasformare in bile un eccesso di materiale nutritizio (emoglobina libera e prodotto del disfacimento degli eritrociti) e completamente espellerla attraverso le vie normali, trova da un lato conferma nei nostri esperimenti coll'iniezione di acido pirogallico e nel cane I (esperienza 3ª) trattato colla toluilendiamina. D'altro lato le alterazioni gravi delle cellule epatiche che si istituiscono dopo parecchie iniezioni o dopo iniezione di forti dosi di sostanze che distruggono i globuli rossi, alterazioni che si accompagnano più o meno con itterizia, ci dimostrano che non sempre l'esame istologico può fornire la prova che proprio con tale meccanismo si forma l'eccesso di bile, che si diffonde poi nell'organismo, non trovando integre le vie di efflusso.

Che le cellule epatiche producano la bile in eccesso prima di avere raggiunto un certo grado di alterazione, e che l'itterizia provenga da ristagno nel fegato di questa bile preformata che non trova le condizioni favorevoli alla sua eliminazione normale, potremo pensarlo, ma non abbiamo dati per fornirne la dimostrazione.

L'accumulo di globuli rossi nei vasi sanguigni dilatati del fegato viene spiegato generalmente colle alterazioni che tali globuli rossi risentono per effetto delle varie sostanze tossiche introdotte, per cui essi assumerebbero la proprietà di aderire più facilmente alla parete dei vasi. Non sappiamo

quale altra spiegazione si potrebbe dare a questo fatto, che tanta importanza acquista per la patogenesi dell' ittero, in quanto che colla dilatazione e replezione dei capillari sanguigni intraacinosi, da una parte si può esser causa di atrofia da compressione delle cellule epatiche, dall' altra si mette a disposizione delle cellule epatiche stesse, quando sono ancora sane e capaci di funzionare, materiale abbondante per la produzione dei pigmenti biliari.

A renderci ragione però delle gravi alterazioni da noi riscontrate nelle cellule epatiche, ci sembra necessario ammettere un' azione tossica diretta delle sostanze distruggitrici dei corpuscoli rossi sulle cellule epatiche medesime. In tal guisa si potrebbe più facilmente spiegare come cani e conigli, che ricevettero nelle vene una sola dose forte di acido pirogallico, presentassero, quasi contemporaneamente ad una profonda distruzione di globuli rossi, una rapida necrosi delle cellule epatiche.

La dilatazione dei capillari biliari possiamo spiegarla e col continuo passaggio di bile in maggior quantità della norma, e come conseguenza della distruzione del protoplasma delle cellule epatiche.

Riassumendo, il meccanismo di produzione dell' itterizia ci sembra possa essere spiegato nel modo seguente:

Alla iniezione delle varie sostanze che distruggono i globuli rossi segue un aumento di bile entro la cellula epatica: questa bile, trovando libere le vie di efflusso, viene eliminata come di norma.

Ripetendo le iniezioni di tali sostanze o aumentandone la dose, maggiore da una parte è la quantità che arriva al fegato dell'emoglobina libera e dei prodotti del disfacimento dei globuli rossi, cioè del materiale che viene elaborato per formare la bile; ma d'altra parte si produce necrobiosi delle cellule epatiche, le quali arrivano al punto di non potere ulteriormente funzionare. Giunti a questo stadio, si deve ammettere che cessi la produzione di bile.

Comunque, quella bile formata prima che la cellula sia giunta nell' impossibilità di elaborarne di nuova, nelle gravi

alterazioni del parenchima epatico può non trovar più le condizioni favorevoli alla sua normale eliminazione. Infatti lesioni nelle pareti di alcuni capillari biliari e fors' anche soluzione di continuità in esse, che non possono essere escluse specialmente in quei tratti di fegato in cui maggiore è stata la distruzione delle cellule epatiche, è causa della fuoriuscita della bile dalle sue vie naturali di efflusso.

La bile estravasata si trova presto a contatto dei vicini capillari sanguigni intraacinosi, entro i quali penetra facilmente o per soluzioni di continuità, non improbabili nelle distruzioni avanzate del tessuto epatico, o filtrando attraverso le loro pareti alterate dalla profonda stasi, o anche dallo stato discrasico prodotto dall' avvelenamento. In tal modo, essendosi la bile versata nella circolazione sanguigna, si produce l' itterizia.

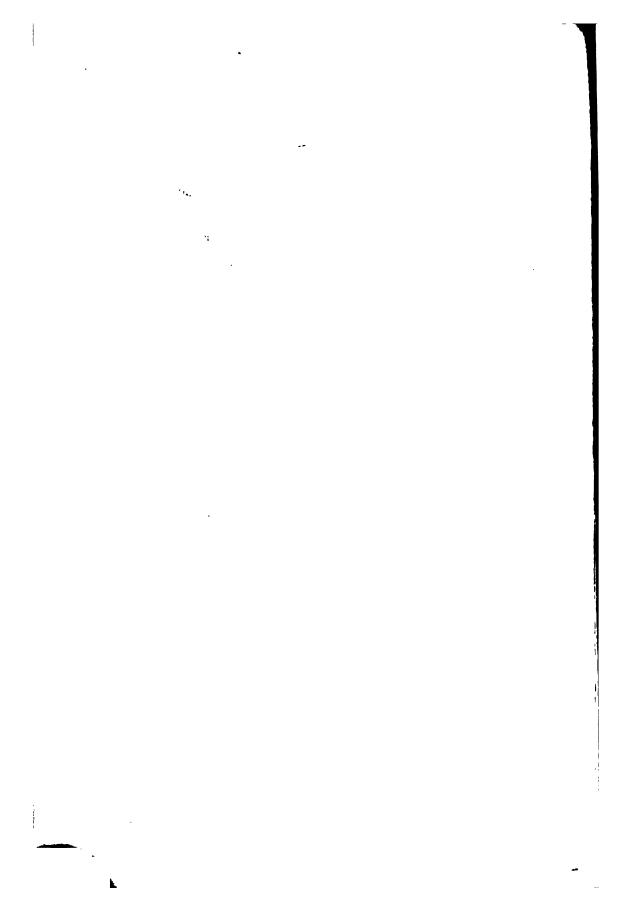
Padova, Settembre 1903.

Spiegazione delle figure.

FIG. 1ª. — Presenza di granuli abbondanti di pigmento entro le cellule epatiche di un coniglio ucciso 5 ore dopo l' iniezione di 25 ctgr. di acido pirogallico. (Reichert oc. 4. obb. 5).

FIG. 2ª. — Fegato di coniglio ucciso 24 ore dopo un' iniezione di 50 ctgr. di acido pirogallico. Disgregazione e scomparsa del protoplasma degli elementi epatici, atrofia e raggrinzamento dei nuclei, dilatazione dei biliari. Colorazione con cocciniglia alluminata. (Reichert oc. 4 obb. 8).

FIG. 3ª. — Fegato di cane che ricevette quattro iniezioni sottocutanee di 2 grammi di toluilendiamina ciascuna, morto in 10ª giornata. Fusione di cellule epatiche fra loro, degenerazione grassa, infiltrazione di prodotti del disfacimento di globuli rossi, intensa stasi biliare. (Reichert, oc. 4, obb. 8). Colorazione col metodo van Gieson.

Ravenna e Gentili - *Le alterazioni istologiche del Fegato ecc.*

Istituto Imperiale di Medicina sperimentale di Pietroburgo.
Sezione di Patologia Generale.

RICERCHE ISTOLOGICHE

SULLA

FUNZIONE SECRETIVA DEGLI EPITELI SPECIFICI DELLO STOMACO

DEL

DOTT. RAFFAELE PIRONE.

I.

Le modificazioni funzionali dell' epitelio gastrico specifico, richiamarono già da tempo l' attenzione dei ricercatori, come quelle che costituivano il sostrato materiale della attività dello stomaco nel periodo digestivo. Era il meccanismo intimo della secrezione gastrica che si poteva conoscere per mezzo di esse; epperò la loro conoscenza apparve di buona ora come necessario complemento dello studio della fisiologia dello stomaco. Fu per questo che fin dal principio le ricerche sulla fine struttura delle glandole gastriche ebbero un indirizzo istologico e fisiologico insieme, in quanto mirarono a porre in rilievo oltre la struttura degli epiteli glandolari, anche le modificazioni di questa durante l' attività funzionale dello stomaco.

L' *Heidenhain* (1) infatti, più di trenta anni addietro, dopo avere a sua volta descritto nelle glandole del fondo dello stomaco due specie di cellule che chiamò: principali (*Hauptzellen*), quelle che il *Rollett* (2) aveva chiamato *adelomorfe*, e laterali (*Belegzellen*), le *delomorfe* di *Rollett*, si rivolse a studiarne la struttura nello stato di attività ed in quello di ri-

poso. E vide che sì le une come le altre nel periodo digestivo aumentavano di volume; e che le cellule principali poi, le quali durante il riposo dello stomaco presentavano un protoplasma chiaro o appena granuloso, si caricavano, durante la digestione, di grossi granuli colorabili col bleu di anilina.

Or questi risultati collimavano così bene con le conoscenze dell' epoca sulle funzioni dello stomaco e sulla secrezione gastrica, che l' intimo meccanismo di questa, parve indiscutibilmente acquisito alla scienza. E le ricerche dell' *Heidenhain*, confermate in breve da studi ulteriori, rimasero classiche in istologia ed in fisiologia.

Se non che lo studio della digestione gastrica, ripreso sperimentalmente in quest' ultimi dieci anni dal *Pávlov* (3) e *dalla sua scuola* con un rigore di indagine, quale solo con tutti i dispositivi dal *Pávlov* stesso ideati ed attuati si poteva ottenere, ha messo in luce tale somma di nuovi fatti, che le conoscenze sulla digestione gastrica, anche quelle che sembravano le più sicure, vengono ad esser profondamente modificate.

Vien di conseguenza che quando si considerano alla stregua di questi dati, i quali rappresentano adesso quel che di più fondato conosciamo sulla funzione delle glandole gastriche, le diverse ricerche istologiche, da quelle dell' *Heidenhain* alle più recenti, sorgono molti dubbi sul valore di esse, per lo meno sulla attendibilità dei loro resultati.

Non occorrerebbe una lunga dimostrazione per chiarire questo punto; ma come proprio in esso risiede la ragione del mio lavoro, è necessario che io mi ci fermi un poco.

Per valutare meglio le modificazioni che il lavorìo funzionale induce nella struttura delle cellule secernenti dello stomaco, i diversi ricercatori che si sono occupati dell' argomento hanno cercato di fissare innanzi tutto la struttura delle stesse allo stato di riposo. Ed a questo essi hanno creduto di arrivare o esaminando la mucosa dello stomaco nel digiuno più o meno prolungato [*Heidenhain*, *Edinger* (4), *Stinzing* (5), *Mann* (6), *Théohari* (7)], ovvero esaminando la mucosa dello stomaco di animali ibernanti [*Rollett*, *Heidenhain*, *Carlier* (8), *Cade* (9)].

Tralasciamo quanto si riferisce alla ibernazione che, oltre ad essere un fatto troppo peculiare ad alcuni animali, ha solo delle apparenti analogie col riposo fisiologico, e pigliamo in esame il digiuno. Ora si può affermare che durante il digiuno le cellule secernenti dello stomaco si trovano veramente in riposo? In altri termini, si può dire che sol perchè nel digiuno più o meno prolungato non vi è cibo nello stomaco, anche quando non vi sia secrezione di succo da parte delle glandole, sia cessata ogni elaborazione di secreto da parte delle cellule, le quali sarebbero perciò in riposo? Certo, non in tutte le glandole le due fasi della loro funzione: elaborazione del secreto ed espulsione dello stesso, sono nettamente distinte; ma non è questa una ragione per cui esse si debbano identificare; e giudicare dello stato di attività o di riposo di una glandola e delle sue cellule soltanto dalla espulsione o non del secreto, sarebbe in ogni modo del tutto erroneo. Evidentemente, l' idea di argomentare dello stato di non funzione dell' epitelio gastrico secernente, dallo stato di non funzione dello stomaco, riposa sull' altra che ha dominato a lungo in fisiologia, che la funzione cioè delle glandole gastriche fosse legata esclusivamente alla presenza del cibo nello stomaco.

Ecco intanto su questo punto riassunte le conclusioni di diverse ricerche eseguite da *allievi del Pávlov* (10). « Le stimolazioni meccaniche di qualsiasi natura della mucosa dello stomaco, non eccitano la secrezione del succo gastrico. In seguito della ingestione di alimenti, la secrezione del succo gastrico è provocata per mezzo di due meccanismi nervosi distinti: uno con tutta certezza dominato dal vago, l' altro probabilmente dal simpatico; il primo, stimolato da un particolare processo psichico, determina la formazione di un secreto di forte potere digestivo; il secondo, stimolato dal riassorbimento gastrico che ha luogo durante la digestione, provoca la formazione di un succo dotato di scarso potere digestivo. Nel digiuno assoluto, anche prolungato, indipendentemente da qualsiasi atto digestivo, per pure influenze psichiche, può verificarsi da parte della mucosa gastrica una secrezione di succo che per acidità e potere digestivo non

differisce affatto dal succo che vien segregato durante la digestione ». È evidente quindi che la secrezione del succo gastrico non è condizionata in modo assoluto alla presenza del cibo nello stomaco e che stato di riposo dello stomaco non implica conseguentemente inattività funzionale delle sue cellule secernenti; epperò sarebbe ormai contrario ad ogni dato di fisiologia giudicare questa da quello.

Ma v' ha di più. La secrezione gastrica a digiuno può variare per tempo e quantità; e rispetto a questa ultima può andare da un semplice cambiamento di reazione della mucosa, che di alcalina diventa acida, ad una più o meno considerevole raccolta di succo nello stomaco. Cosicchè aprendo lo stomaco di un cane, anche in seguito a prolungato digiuno, esso può essere del tutto vuoto, la mucosa può essere anche ricoperta da un denso strato di muco, e con tutte queste apparenze del più completo riposo, le cellule secernenti possono trovarsi in attività funzionale, che solo la prova della reazione della mucosa permetterebbe di apprezzare. E che questa probabilità non sia affatto rara o per lo meno solamente ipotetica, è provato dal fatto che fra i diversi ricercatori, i quali si sono occupati della istologia delle glandole gastriche, le maggiori divergenze si incontrano non tanto sulle modificazioni delle cellule durante il lavorio digestivo, ma proprio sulla struttura di esse durante il riposo. E questo per affermazione di uno di essi, il *Cade*, che pure ha sull' argomento uno studio molto minuto.

La conseguenza di tutto ciò è che non conoscendosi con sicurezza quale sia la struttura delle cellule secernenti dello stomaco allo stato di riposo, il valore di quelle che fino adesso si consideravano come peculiari modificazioni funzionali delle stesse, diminuisce di molto, per lo meno desta dei forti dubbi nell' animo.

Se a questo poi si aggiunge che spesso dai ricercatori non si è tenuto affatto conto della parte che il nucleo poteva avere nella funzione secretiva delle cellule glandolari, e che la tecnica non fu sovente la più appropriata a tal genere di ricerche, si riconoscerà che lo studio istologico della funzione secretrice

gastrica, affinchè possa veramente invocarsi in sussidio della fisiologia, va rifatto, coordinando la ricerca istologica alle nuove conoscenze che abbiamo sulla fisiologia della digestione gastrica.

II.

Non avendo adunque alcun mezzo per giudicare con certezza di quello che è veramente stato di riposo delle cellule secernenti dello stomaco, è chiaro che fino a quando la ricerca istologica avrà di mira da un lato lo studio delle modificazioni funzionali dell'epitelio specifico dello stomaco, e dall'altro quello di un presunto stato di riposo di esso, potrà fornire dei risultati citologici di per sè magari interessantissimi, ma poco utili pel fisiologo. Occorre perciò che la ricerca sia disposta altrimenti, e, come dicevamo, con indirizzo più rispondente alle conoscenze fisiologiche attuali.

Vediamo allora quali dati di fisiologia possono servirci come punto di partenza.

Uno dei fatti costantemente osservati dal *Pávlov* fin dalle sue prime ricerche è che a stomaco vuoto, se nessuna influenza psichica eccita la secrezione del succo gastrico, la mucosa dello stomaco presenta una reazione alcalina. Ora è proprio su questa nozione che deve esser basata la ricerca istologica. Che cosa indicano infatti i cambiamenti di reazione della mucosa? La reazione acida dinota che vi è secrezione di succo gastrico in atto nel senso di espulsione del secreto, laddove la reazione alcalina denota che questa espulsione tace. Nè è a dire che in questo secondo caso il muco possa neutralizzare o mascherare l'acidità di un succo gastrico segregato in scarsa quantità. La reazione dovrebbe essere allora neutra, non decisamente alcalina, tanto meno conservarsi a lungo tale negli intervalli digestivi; ed occorrerebbero in ogni modo quantità di muco molto maggiori di quelle che si sogliono riscontrare nei cani portatori di fistola a stomaco vuoto ed a reazione alcalina della mucosa. I cambiamenti di reazione della mucosa sono adunque l'indice sicuro di due mo-

menti funzionali diversi delle glandole gastriche e quindi delle loro cellule; ed è alla conoscenza delle modificazioni strutturali degli epiteli specifici dello stomaco in questi due stati fisiologicamente ben definiti, che deve esser rivolta la ricerca istologica. È evidente che qui non si tratta più di stato di riposo e di stato di attività funzionale delle cellule secernenti, ma solo delle loro diverse apparenze morfologiche nei vari stadi della loro funzione specifica. Lo studio sarà anche qui comparativo; ma non con lo scopo di far risaltare in contrapposto due differenti stati, sibbene con quello di cogliere due momenti diversi, ma ben definiti della attività funzionale degli organi secernenti dello stomaco, per giudicare, dalle diverse modificazioni di struttura, della funzione nello insieme. Solamente in questi limiti la ricerca istologica a noi pare possa fornire dei risultati non revocabili in dubbio e che possano essere utilizzati dal fisiologo.

Questa, la base della ricerca citologica, nella quale per altro bisogna tener conto pure di alcune altre circostanze, meno importanti forse, ma non per questo trascurabili.

Così ad es., il processo della digestione gastrica non si presenta identico in tutti gli animali; esso al contrario mostra delle differenze individuali spiccatissime anche fra animali della stessa specie e della stessa razza. Vien di conseguenza che la funzione secretiva degli epiteli dello stomaco debba essere studiata, nei suoi vari momenti, sullo stesso animale, se si vuole che i risultati della ricerca istologica sieno quanto è possibile vicini alla realtà.

Ancora: oltre le differenze individuali, nella digestione esiste una specificità di secrezione di succo gastrico nel senso di quantità e forza digestiva, in rapporto ai vari alimenti isolatamente somministrati. È utile allora vedere se analogamente alle differenze macroscopiche, il processo secretivo cellulare presenta delle modificazioni apprezzabili.

E vien da ultimo la tecnica istologica, alla quale spetta in cosiffatte ricerche una parte non meno importante, in quanto che essa deve esser non solo delle più delicate, ma appropriata in modo speciale allo scopo cui la ricerca è di-

retta. Al quale proposito bisogna dire che solo adesso noi possediamo dei metodi di tecnica capaci di soddisfare questa duplice esigenza, sopratutto in quanto riguarda lo studio dei fenomeni di secrezione nelle cellule.

III.

Nel mio studio istologico allora ho cercato di realizzare queste diverse condizioni, ed ecco come ho proceduto.

Dopo aver tenuto in osservazione qualche tempo un cane adulto di grossa taglia, l'operai di fistola gastrica ordinaria: guarito della operazione lo lasciai a lungo in riposo, in modo che l'animale non solo raggiunse il peso primitivo, ma lo sorpassò di parecchi chilogrammi. Mi assicurai allora con ripetute prove del suo individuale comportamento nella digestione dei vari cibi (pane, latte, carne) che facevano parte della sua ordinaria alimentazione, separatamente somministrati; e fatto questo mi accinsi alla ricerca, il cui materiale fu ottenuto nel modo seguente.

Un mattino, ventiquattro ore dopo la somministrazione all'animale dell'ordinaria zuppa antimeridiana di pane e latte, aprii la fistola ed assicuratomi che lo stomaco era vuoto, saggiai la reazione della mucosa. Questa era acida, ma divenne in breve neutra, quindi alcalina e si conservò a lungo tale, come lo provarono i saggi, ripetuti a diversi intervalli di tempo e fatti su diversi punti della mucosa durante tre ore. Allora mediante una lunga pinza a branche sottili e delle forbici curve ed a lungo manico, tagliai attraverso la cannula un mammellone di mucosa che faceva procidenza dall'orificio interno della cannula stessa. Dalla ferita gemette solo qualche goccia di sangue che presto cessò. Il piccolo lembo esciso misurava circa 1 cmq. e non comprendeva che la mucosa e solo nel mezzo un po' della sottomucosa; fuori dello stomaco conservò immutata la reazione alcalina, e del pari immutata rimase la reazione della mucosa gastrica dopo il trauma. Esso fu rapidamente lavato in soluzione fisiologica e fu diviso in

tre porzioni, ognuna delle quali fu immersa in un fissatore differente. All'animale intanto veniva somministrata la ordinaria razione di pane e latte.

La mattina seguente il cane ricevette solo 400 gr. di latte. Circa 2 $^1/_2$ ore dopo, corrispondenti presso a poco al massimo della secrezione gastrica nella digestione del latte, vuotato in parte lo stomaco per la cannula, fu esciso, con la tecnica già descritta, un altro piccolo lembo di mucosa; fu lavato in soluzione fisiologica e diviso anche esso in tre frammenti, ognuno dei quali fu fissato, come i precedenti, in un liquido diverso.

Il cane fu lasciato in riposo una settimana, durante la quale il suo peso non variò affatto, malgrado lo avessi tenuto per qualche giorno a digiuno assoluto. Trascorso questo tempo esso ricevette un mattino 150 gr. di pane. Dopo circa 3 $^1/_2$ ore, col modo descritto, fu esciso ancora un mammellone di mucosa, che fu lavato, diviso in tre parti e fissato come gli altri.

Infine due settimane appresso fu prelevato un ultimo lembo di mucosa, 1 $^1/_2$ ora dopo la somministrazione all'animale di 150 gr. di carne cruda pestata. Anche questo ultimo pezzo fu diviso in tre parti, le quali furono fissate analogamente alle precedenti.

Il cane resistette bene a questi ripetuti traumatismi dello stomaco; l'appetito non apparve per nulla mutato; le digestioni si compivano regolarmente; il peso andò sempre aumentando. Morì due mesi più tardi per tutt'altra causa. Alla sezione dello stomaco trovai che i lembi escisi, come avevo preveduto, appartenevano tutti alla mucosa del fondo ed erano poco distanti fra loro; che le ferite erano completamente cicatrizzate e delle cicatrici due erano più appariscenti, due appena apprezzabili fra le pliche della mucosa.

I frammenti di mucosa furono fissati, come ho detto, in vario modo e propriamente nel liquido di *Zenker*, nella miscela media di *Flemming* e nel fissativo di *Altmann*. Le inclusioni furono fatte in paraffina a 45°; e le sezioni, attaccate con acqua distillata ai coprioggetti, furono colorate con diversi

metodi. Quelle dei pezzi fissati in *Zenker* furono colorate con la miscela di *Biondi-Heidenhain* e spesso pure con la tionina; quelle dei frammenti fissati in *Flemming* furono colorate secondo il metodo di *Galeotti*; quelle infine dei pezzi fissati in *Altmann*, furono colorate col metodo di *Altmann* stesso. Questo ultimo avrebbe dovuto servirmi specialmente per lo studio delle granulazioni contenute nel protoplasma delle cellule secernenti. Ma fin dai primi preparati ebbi ad accorgermi che anche su questo punto esso non presenta alcuna superiorità sul metodo di *Galeotti*, i cui vantaggi negli studi citologici sono ormai noti, perchè io li enumeri ancora una volta qui. Non insistetti quindi su di esso; ed è anche per questo che nella esposizione seguente farò a meno di riferire a parte quello che con detto metodo ho osservato, non differendo per nulla da quanto i preparati alla *Galeotti* mi avevano permesso di rilevare.

Ciò per la tecnica. Quanto allo studio citologico poi, dirò che mi son limitato ad esaminare solo le cellule di rivestimento e le cellule principali del corpo delle glandole gastriche, come le più tipiche rappresentanti dell' epitelio gastrico specifico.

IV.

1. *Le cellule specifiche dello stomaco nel digiuno ed a reazione alcalina della mucosa.*

a) *cellule principali.* Il volume di queste cellule in generale è vario. Vi sono dei punti in cui esse appariscono grosse ed a contatto fra loro da tutti i lati, per guisa che il lume glandolare sia delle glandole capitate in sezione trasversa, sia di quelle tagliate longitudinalmente non trasparisce affatto; e vi sono degli altri punti in cui il lume glandolare si mostra più o meno ampio. Il contorno delle singole cellule spicca per altro molto chiaro; e nei preparati alla *Biondi-Heidenhain* esso è leggermente colorato in rosso dalla fucsina. Nei preparati allestiti con questo metodo, la struttura del citoplasma è quella di un fine ed ininterrotto reticolo, tinto in roseo, con rigonfiamenti nei punti nodali più intensamente colorati. Malgrado ripetute e numerose osservazioni non mi è riuscito di constatare nel citoplasma di queste cellule differenziazioni strutturali o cromatiche di alcune zone rispetto alle altre. Dirò anzi qui, anche ad evitare in seguito inutili ripetizioni, che, nè per

variar di metodo, nè per variare di condizioni di ricerca, mi è mai riuscito di osservare nelle cellule principali delle glandole del fondo, quella che molti autori (*Garnier* (11), *Théohari*, *Cade*) descrivono come una speciale differenziazione della porzione basale del citoplasma di queste e di altre cellule secernenti ed a cui danno il nome di ergastoplasma.

Il nucleo occupa i punti più differenti del corpo cellulare: d'ordinario si trova alla base della cellula, ma spesso si trova proprio nel centro od anche di lato. Esso è quasi sempre unico, ma non mancano cellule quantunque rare a doppio nucleo. In molti elementi esso è piuttosto grosso, col reticolo cromatinico ben definito, ma nella maggior parte delle cellule il nucleo è piccolo, col contorno irregolare e nell'insieme diffusamente colorato.

Nei preparati alla *Galeotti* poi queste cellule presentano maggiori e più interessanti particolari di struttura sia nel citoplasma sia nel nucleo. Nei punti nodali, nelle maglie del reticolo citoplasmatico, colorato con questo metodo in giallo-verdastro, e verso l'orlo cellulare, si vedono dei granuli colorati in rosso dalla fucsina. Le cellule il cui citoplasma è interamente riempito di granuli rossi, non sono abbondanti; ma sono anche più scarse quelle del tutto prive di granuli. In queste ultime il citoplasma spesso mostra una struttura grossolanamente reticolare, quando non apparisce come rarefatto o vacuolizzato. I granuli sono rotondi e presso a poco tutti della stessa grandezza; sono nettamente distinti dal reticolo citoplasmatico ed uniformemente colorati in rosso: non ho osservato in essi fenomeni di eterocromasia.

Identici particolari si notano nel nucleo. L'osservazione invero non è frequente; ma si osservano talvolta dei nuclei di cellule principali di maggiori dimensioni degli altri, il cui carioplasma contiene dei fini granuli rossi, più fitti di quelli del citoplasma, per guisa che è possibile distinguere anche per questo, oltre che per la membrana nucleare, gli uni dagli altri.

b) *cellule di rivestimento.* Il corpo cellulare apparisce d'ordinario più grosso di quello delle cellule principali, in mezzo alle quali le cellule di rivestimento si riconoscono a colpo d'occhio, sia per la posizione che esse occupano nella glandola, sia per l'aspetto particolare del citoplasma, infarcito di granulazioni spiccatamente acidofile. Nei preparati alla *Biondi-Heidenhain* le granulazioni appariscono colorate in giallo arancio più o meno carico, e sono d'ordinario così abbondanti che non lasciano trasparire non pure il citoplasma, ma spesso neanche il nucleo. Va notato però come in alcune cellule le granulazioni sono più rare o del tutto assenti intorno al nucleo, il quale è in tal modo circondato da una zona circolare chiara più o meno larga; e come in altre cellule fra i granuli si vedano dei vacuoli in numero variabile.

Il nucleo è situato ordinariamente al centro della cellula; ha la forma arrotondata od ovalare; il volume variabile, poichè ve ne ha di molto pic-

coli ed uniformemente colorati e di molto grandi che lasciano nettamente apprezzare tutti i particolari della loro struttura. Non di rado si vedono dei nuclei doppi, i quali o sono accollati fra loro ed appariscono di identiche dimensioni ed ugualmente colorati, o sono separati ma vicini. La membrana nucleare è sempre molto netta e d'ordinario più colorata delle rimanenti parti del nucleo. Circa poi le reazioni cromatiche del nucleo e delle sue parti va notato come in molti nuclei, oltre il nucleolo, anche i punti nodali del reticolo cromatinico appariscono colorati in rosso vivo nei preparati alla *Biondi-Heidenhain*. Debbo infine accennare alla frequenza con cui ho incontrato nelle cellule di rivestimento, a differenza delle cellule principali, delle forme nucleari che depongono per una divisione diretta del nucleo. Sono forme allungate, a biscotto, ad otto in cifra, ovvero nuclei in gemmazione della più diversa apparenza. Il corpo della cellula apparisce in questi casi più grosso e sovente come modellato sul nucleo; non mi è capitato però di osservare delle cellule in cui si potesse sicuramente ammettere con la cariodieresi anche una citodieresi.

Col metodo di *Galeotti* le granulazioni citoplasmatiche delle cellule di rivestimento appariscono colorate in rosso dalla fucsina e lo sono in modo elettivo ed uniforme. Sol che talora presentano il contorno di un rosso più carico del centro e talora il centro del tutto chiaro, cosicchè in quest'ultimo caso i granuli hanno un aspetto non corpuscolare ma anulare. Quanto ai vacuoli del citoplasma, all'alone chiaro perinucleare, alla morfologia ed alle reazioni cromatiche del nucleo, nei preparati alla *Galeotti* non si scorge nulla di diverso da quanto si osservava nei preparati alla *Biondi*.

2. *Le cellule specifiche dello stomaco nell' acme della secrezione gastrica.*

Come ho detto innanzi, non mi sono limitato allo studio di un sol tipo di digestione; ma ho voluto separatamente studiare la struttura degli epiteli specifici dello stomaco durante diverse digestioni, le quali, fisiologicamente per lo meno, decorrono in modo diverso. Le cellule secernenti però non hanno mostrato sostanziali differenze morfologiche o di struttura; epperò quel che verrò esponendo si riferisce sia all' esame praticato nella digestione del latte, sia a quello fatto durante la digestione del pane, sia a quello fatto nella digestione carnea.

a) *cellule principali.* Nei preparati alla *Biondi-Heidenhain* queste cellule non appariscono notevolmente diverse da quel che s'erano mostrate nelle precedenti condizioni di ricerca.

È col metodo di *Galeotti* invece che le differenze risaltano. Vi sono difatti alcune cellule principali il cui citoplasma apparisce completamente rarefatto o vacuolizzato, nelle quali non si vede che il contorno cellulare e qualche residuo del reticolo citoplasmatico. Altre sono solo parzialmente vacuolizzate, la struttura reticolare del citoplasma è in parte conservata ed in esse si osservano rari granuli colorati in rosso dalla fucsina. In

altre il citoplasma presenta la sua tipica struttura, ma è privo di granuli. In altre infine il citoplasma è riccamente fornito di granuli rossi che si trovano sia uniformemente distribuiti nelle maglie del reticolo, sia accumulati alla periferia della cellula o verso il suo margine libero. Spesso si osservano dei granuli nel lume glandolare. Circa poi la prevalenza dell'una o dell'altra di queste forme non è agevole pronunziarsi. Si vedono delle glandole, nelle quali quasi tutte le cellule principali appariscono integre e ripiene di granuli rossi; ve ne sono altre per contro le cui cellule sono pressocchè interamente sfornite di granuli; spesso in una stessa glandola di due cellule vicine una è ancora piena di granuli fucsinofili, l'altra ne è affatto sfornita. Sembra però in generale che prevalgano le cellule a protoplasma scarsamente fornito di granulazioni fucsinofile.

Il nucleo, in rapporto a queste diverse apparenze del citoplasma presenta quasi delle analoghe modificazioni. Difatti nelle cellule il cui citoplasma è completamente vacuolizzato, il nucleo non si vede affatto o si riconosce appena dalla presenza del nucleolo in mezzo ai residui del reticolo citoplasmatico. In altre cellule il nucleo appare più piccolo, retratto, deformato, con la membrana raggrinzata e col reticolo cromatinico debolmente colorato. Là dove poi il citoplasma si mostra integro, contenga o non dei granuli fucsinofili, il nucleo apparisce più grosso, di forma rotonda od allungata, col contorno regolare, con la membrana più intensamente colorata, con uno o due grossi nucleoli, col reticolo cromatinico dove più fitto, dove più rado. Sovente si vedono in esso molto distinti dei fini granuli fucsinofili.

b) *cellule di rivestimento*. Il loro volume non appare modificato. Si osserva anche qua nel loro citoplasma un alone chiaro perinucleare; si vedono pure dei vacuoli fra le granulazioni citoplasmatiche. Sol che in molte cellule le granulazioni sono più rare e raggruppate a preferenza alla periferia del corpo cellulare. È in queste condizioni che nelle cellule di rivestimento trasparisce la struttura del loro citoplasma, ordinariamente mascherata dalle granulazioni che lo infarciscono.

Infatti nei preparati alla *Galeotti*, grazie alla colorazione del citoplasma così spiccatamente diversa dal contenuto di esso, si può riconoscere come il citoplasma delle cellule di rivestimento abbia una struttura reticolare, non così fine, come quella delle cellule principali, ma abbastanza somigliante ad essa; e come i granuli sieno allogati nelle maglie di questo reticolo.

Quanto al nucleo poi, osservato in un gran numero di cellule, durante i vari processi digestivi presi in esame, esso si mostra sempre grosso, fortemente colorato, non di rado doppio, spesso allungato o in gemmazione. Non mi è capitato di osservare cellule di rivestimento senza nucleo od in cui il nucleo presentasse delle note di degenerazione o distruzione.

V.

Prima di venire ora a quelle deduzioni di ordine fisiologico, che dallo studio precedente si possono trarre, ed alle quali esso è più specialmente diretto, non credo inutile accennare ad alcuni punti riguardanti la struttura delle cellule di rivestimento ed i rapporti di esse con le cellule principali, sui quali l'esame di molti preparati, eseguiti con vari metodi ed in differenti condizioni di ricerca, permette in certo modo un giudizio sicuro.

Sulla struttura delle cellule principali non vi sono ormai più questioni: la massima parte dei ricercatori sono d'accordo nello ammettere che il loro citoplasma abbia una struttura finamente reticolare; ed io ho constatato la stessa cosa. Ma è sulla struttura delle cellule di rivestimento che i dati scarseggiano. Solo il *Klein* (12) descrive il citoplasma di queste cellule come avente una struttura reticolare. Quasi tutti gli altri ricercatori, fino ai più recenti descrivono con grande studio le granulazioni che si trovano in queste cellule, la loro disposizione nel citoplasma, i vacuoli che le separano, i canalini endocellulari di secrezione, ma nulla che riguardi la struttura del citoplasma.

Ora io ho potuto vedere che in determinate condizioni e con dei metodi appropriati, si può rilevare la struttura del citoplasma delle cellule di rivestimento. Si tratta di osservarle in un momento in cui i granuli sono presumibilmente più rari e di studiarle con metodi che permettono una spiccata differenziazione cromatica fra citoplasma e contenuto. Esaminandole nell'acme della secrezione gastrica ed in preparati allestiti col metodo di *Galeotti* è possibile realizzare queste condizioni; cosicchè su questo primo punto io posso confermare la asserzione del *Klein*, cioè che anche le cellule di rivestimento hanno una struttura reticolare.

Circa poi i rapporti fra cellule principali e cellule di rivestimento, è noto come da molti osservatori si sia ammessa

la identità fra cellule principali e cellule di rivestimento. Gli argomenti in favore di questa opinione sarebbero la trasformazione delle cellule principali in cellule di rivestimento e viceversa [*Edinger*, *Kupffer* (13), ancora recentemente *Infante* (14)] e la presenza di forme di passaggio fra le due specie di cellule [*Glinsky* (15)]. Avendone avuto l'opportunità, ho rivolto la mia attenzione anche a questo punto; ma per quanto studio vi avessi posto e per quanto avessi esteso la ricerca non mi è riuscito di vedere forme di passaggio o qualche cosa di simile. Le cellule principali e le cellule di rivestimento mi sono apparse sempre come degli elementi specifici nettamente differenziati fra loro, anche quando la funzione ne aveva modificato più o meno il loro ordinario aspetto. Forse le presunte forme di passaggio vanno spiegate pel fatto che, nell'acme del periodo digestivo, le cellule di rivestimento, talvolta meno ricche di granulazioni, possono mentire, ad una osservazione superficiale, delle cellule principali.

Ciò premesso, veniamo allo studio che ci interessa più da vicino, cioè a quello della funzione secretrice degli elementi glandolari dello stomaco. Occorrerà a questo scopo esaminare successivamente la parte spettante al citoplasma e quella spettante al nucleo nella secrezione; vedere poi come questa si svolge nelle due specie di cellule; e quale influenza infine essa esercita sulla vita delle cellule stesse. L'esame analitico ci permetterà più facilmente di ricostruire sulla guida dello studio istologico la funzione secretiva dell'epitelio specifico dello stomaco.

Théohari, poi *Cade* sono quelli che hanno principalmente richiamato l'attenzione sulla parte spettante al citoplasma delle cellule secernenti dello stomaco nella elaborazione del secreto. Il *Théohari* anzi non accenna nemmeno per ipotesi che il nucleo potesse avervi una parte qualsiasi, per lui tutto si passa nel citoplasma, almeno nelle cellule principali che sono in gran parte l'oggetto del suo studio. Il citoplasma di queste cellule presenterebbe una porzione basale a struttura nettamente filamentosa (ergastoplasma), da cui trarrebbe origine il secreto per trasformazione dei filamenti in granuli. Il *Cade*

parla anche esso di questa differenziazione basale ergastoplasmica che sarebbe in rapporto della attività funzionale delle cellule principali; ma la descrizione che egli ne dà differisce alquanto da quella del *Théohari*, nè dice che i filamenti di questo ergastoplasma si trasformino in granuli di secrezione. Egli dice solo che i granuli di secrezione sono fabbricati dalla cellula principale del fondo, nel cui citoplasma essi si differenziano. Quanto al nucleo poi il *Cade* non crede che esso partecipi in modo effettivo al processo della secrezione. La cromatina sarebbe sempre un materiale nutritivo che la cellula utilizza in maggiore quantità durante la attività funzionale; epperò le diverse apparenze del nucleo nella funzione sarebbero dovute a questo fatto e non alla possibilità che esso fornisca dei materiali pel secreto. Per entrambi questi osservatori, come si vede, è il citoplasma quello che in un modo o in un altro ha la parte principale se non unica nella funzione secretiva dell' epitelio gastrico.

Vediamo ora quel che a me risulta. Ho già detto che non mi è riuscito di osservare la differenziazione ergastoplasmica del citoplasma in alcuna delle condizioni studiate. Salvo le modificazioni strutturali in rapporto ai vari stadi della funzione e sui quali tornerò in seguito, non ho osservato altro nella struttura delle cellule principali: non struttura filamentosa della parte basale del citoplasma, non aspetto fibroide o sfumato della zona sotto- o perinucleare (*Cade*). Quel che io ho sempre osservato, è la presenza di granuli fucsinofili di secreto più abbondanti fuori del processo digestivo ed essendo la reazione della mucosa alcalina, relativamente meno abbondanti nell' acme della digestione. In nessun caso poi questi granuli mi sono apparsi come una trasformazione del citoplasma o di parte di esso.

Quale è allora la parte del citoplasma nel processo secretivo?

Quanto all'ergastoplasma, dirò che, sebbene io non lo abbia osservato nelle mie condizioni di ricerca, nulla vieta di accogliere l'idea che il citoplasma di cellule secernenti possa subire una transitoria differenziazione corrispondente al

massimo della attività funzionale delle cellule stesse, come il *Prenant* (16) afferma. Ma che i granuli di secrezione si originino nel citoplasma degli epiteli specifici dello stomaco, come il *Théohari* afferma, ecco quello che a me non risulta. Più giusto mi sembra quanto dice il *Cade*, cioè che nel citoplasma i granuli di secrezione si differenziano. Verosimilmente la parte che il citoplasma delle cellule principali spiega nella funzione secretiva di questi elementi, deve consistere nella ulteriore elaborazione di granuli di secreto la cui origine va ricercata altrove.

Per le cellule di rivestimento poi è più difficile affermare con sicurezza qualche cosa sulla parte del citoplasma nella funzione secretiva. Un fatto che con grande frequenza si osserva nel citoplasma di queste cellule è la presenza di vacuoli e l'aumento di essi nella digestione. Dato che la secrezione dei prodotti liquidi in generale si manifesta nelle cellule secernenti sotto forma di vacuoli citoplasmatici [*Galeotti* (17)] si potrebbe forse trovare non del tutto priva di fondamento l'ipotesi emessa anche da qualcuno, che la secrezione dei prodotti liquidi delle glandole gastriche sia affidata in parte anche alle cellule di rivestimento (*Théohari*).

Questa la parte del citoplasma, vediamo ora la parte spettante al nucleo nella funzione secretiva. Le modificazioni morfologiche così accentuate durante il periodo digestivo, specie nelle cellule principali, basterebbero già di per sè stesse a far pensare che il nucleo non è estraneo alla funzione. Ma a queste si aggiunge una constatazione di maggior rilievo, cioè la presenza in esso, nei vari stadi funzionali di fini granuli fucsinofili differenti solo in grandezza da quelli del citoplasma.

Pare a me che questo fatto deponga per la diretta partecipazione del nucleo alla secrezione. E sono tanto più propenso ad interpretarlo così, perchè esso trova riscontro non solo nelle osservazioni del *Lukianow* (18), dell'*Henry* (19) e di altri ancora sul passaggio di elementi del nucleo nel citoplasma durante la funzione secretiva di varie specie di cellule glandolari; ma sopratutto in quelle del *Trambusti* (20) e del *Ga-*

leotti. È noto infatti come per questi autori, la prima elaborazione del secreto avvenga nel nucleo, nel quale esso apparisce in forma di fini granuli fucsinofili. Il nucleo adunque nelle cellule principali partecipa direttamente alla secrezione non solo perchè fornisce i primi materiali, ma più pel fatto che esso già inizia la elaborazione del secreto. Questo arrivato nel citoplasma vi subisce ulteriori modificazioni, perfezionandosi via via raffinandosi per così dire, fino al momento in cui è emesso all'esterno.

Nelle cellule di rivestimento poi parrebbe che la attività del nucleo fosse piuttosto diretta alla funzione riproduttiva anzichè alla funzione secretiva delle cellule stesse. Il nucleo non di rado è doppio; sovente mostra degli aspetti che noi sogliamo attribuire alla divisione diretta; durante e dopo la espulsione del secreto apparisce poco modificato. Questo pertanto non ci vieta di pensare che il nucleo possa avere nella funzione secretiva delle cellule di rivestimento una partecipazione indiretta per mezzo di quelle speciali formazioni descritte col nome di corpi paranucleari, plasmosomi, i quali sfuggirebbero alla osservazione o perchè si trasformano rapidamente nelle granulazioni sempre così abbondanti nel citoplasma di queste cellule, o perchè da queste stesse granulazioni sono nascoste. Ma siccome in appoggio di questa idea non posso addurre dei fatti dimostrativi e come sulle cellule di rivestimento si sono già fatte troppe ipotesi, su questo punto non insisto.

Esaminate così le parti rispettive del citoplasma e del nucleo nella funzione secretrice dell'epitelio specifico dello stomaco, vediamo ora come la secrezione si svolge e quale influenza essa esercita sulla vita delle due specie di cellule.

Indipendentemente da ogni considerazione sulla natura del secreto nelle cellule principali e nelle cellule di rivestimento, quello che dall'insieme delle osservazioni apparisce è che le due specie di cellule non partecipano al processo secretivo con la stessa attività. Non vi ha parallelismo per così dire fra il modo di funzionare delle cellule principali e quello delle cellule di rivestimento. Le prime partecipano alla funzione secretiva molto più attivamente delle seconde.

Certo nè tutte le cellule principali, nè tutte le cellule di rivestimento, pigliano parte alla secrezione contemporaneamente od in egual misura. Ma accanto alla indipendenza relativa delle singole cellule, esiste una indipendenza funzionale dell'un tipo cellulare in confronto dell'altro. La prima si riconnette evidentemente alle condizioni vitali delle singole cellule; la seconda forse alla diversità dei prodotti che le due specie di cellule elaborano. In ogni modo, quale che sia la ragione del fatto, io mi ci son fermato: prima, perchè nella ricerca istologica è una delle cose che maggiormente colpiscono; poi, perchè esso si riconnette all'altro della influenza che la funzione secretiva esercita sulle cellule.

Noi abbiamo visto difatti che in seguito della funzione sono le cellule principali quelle che mostrano su più larga scala modificazioni di struttura più o meno profonde, che vanno talora fino alla completa distruzione di alcune di esse. Sembrerebbe perciò giustificata l'opinione di coloro, pei quali l'attività secretiva dell'epitelio gastrico importa una distruzione maggiore o minore di cellule secernenti. Che delle cellule principali si distruggano nella funzione non v'ha dubbio; ma che la funzione implichi ineluttabilmente la distruzione delle cellule che in essa concorrono, questo non mi pare. Se così fosse, il numero delle cellule veramente disintegrate, nelle quali cioè nucleo e citoplasma sono irrimediabilmente perduti, dovrebbe apparire dopo la funzione molto maggiore di quel che non è. Viceversa in seguito della attività secretiva, o meglio, in seguito della espulsione del prodotto, la gran maggioranza delle cellule principali non mostra che fenomeni che potremmo dire di esaurimento sia da parte del nucleo, sia da parte del citoplasma. Accanto a queste vi sono delle cellule del tutto integre, ed in minor numero delle altre le quali si debbono considerare come completamente finite. Secondo me, queste ultime forme che sono appunto quelle che potrebbero far pensare ad una distruzione di cellule in seguito della funzione, vanno interpretate come degli elementi già vecchi, nei quali la morte sopravviene in seguito di un atto funzionale, ma non a causa della funzione per sè stessa considerata. Si tratta

insomma di un fatto individuale, inerente alle condizioni vitali delle singole cellule, nelle quali si osserva e non di un fatto generale provocato dalla funzione che ha luogo nelle cellule stesse. La maggioranza delle cellule secernenti a funzione finita si reintegra, apparecchiandosi ad un nuovo atto funzionale; e così di seguito, fin che le condizioni vitali delle cellule stesse lo permettono.

Ecco in breve quello che il nostro studio istologico ci permette di affermare sulle varie questioni proposteci. L'analisi precedente ci mostra la complessività del meccanismo intimo della secrezione gastrica. Noi per solito intendevamo con questa denominazione l' espulsione del secreto delle glandole gastriche; noi dobbiamo d' ora innanzi comprendervi pure la elaborazione del secreto, la secrezione in più stretto senso, che in questo intimo meccanismo ha una parte di non poco valore. Ed è appunto la elaborazione del secreto che io ho voluto studiare, cercando di porla in rilievo, non parendomi abbastanza presa in considerazione o per lo meno interpretata in modo esatto. La maniera come essa si svolge, le parti rispettive che il nucleo ed il citoplasma hanno nel compimento di essa, la fanno apparire come una funzione a sè: la funzione degli organi secernenti dello stomaco, funzione preparatoria se si vuole, in quanto è diretta alla preparazione del secreto, ma che bisogna distinguere dalla secrezione macroscopica per così dire del succo gastrico, quale ha luogo nella digestione. Nelle cellule principali anzi si possono distinguere in essa due momenti: l'iniziale o nucleare ed il secondario o protoplasmatico. Solo in seguito, a secrezione cellulare compiuta, per l'intermediario di ordegni nervosi, si verifica il periodo escretivo cellulare o secretivo esterno, quello che ordinariamente sogliamo denominare secrezione gastrica.

Prima di por termine ora a questo studio bisognerebbe accennare ad un ultimo punto, importante forse più di quanto non sembri a prima vista; cioè ai rapporti tra la funzione secernente degli epiteli specifici dello stomaco e la funzione digerente dell'organo. I limiti di uno studio puramente morfologico e rivolto in modo speciale alla funzione secernente iso-

latamente presa, mi impediscono di fermarmi a lungo su di essi. Tuttavia in base alle precedenti considerazioni, io credo di potere formulare su questo punto le proposizioni seguenti.

La funzione degli organi secernenti dello stomaco è indipendente dalla funzione digerente dell'organo.

Alla funzione digerente dello stomaco corrisponde solo in parte la funzione secernente degli epiteli specifici, vi corrisponde cioè l'ultimo periodo di essa, quello della espulsione del prodotto. La elaborazione di questo avviene in principal modo, se non del tutto completamente, fuori del periodo digestivo.

Infine questa complessa funzione che si svolge nell'intimo della mucosa gastrica, noi possiamo accompagnarla nelle sue varie fasi, tenendo d'occhio i mutamenti di reazione della mucosa, quasi indice esterno dell'intimo lavorio funzionale delle sue glandole.

Pietroburgo, luglio 1903.

Bibliografia.

1. Heidenhain, Untersuchungen ueber den Bau der Labdrüsen. (Archiv f. mikr. Anatomie, 1870).
2. Rollett, Ueber die blinddarmförmigen Drüsen des Magens. (Medizinische Centralblatt, 1870).
3. Pàvlov, Lezioni sul lavoro delle glandole gastriche. Pietroburgo, 1897 (in russo).
4. Edinger, Zur Kenntniss der Drüsenzellen des Magens, besonders beim Menschen. (Archiv f. mikr. Anatomie, 1879).
5. Stinzing, Zum feineren Bau und zur Physiologie der Magenschleimhaut. (Münchener Mediz. Wochensch., 1889).
— Zur Structur der Magenschleimhaut. (Kupffer's Festschrift zum 70° Geburstag. Jena, Fischer, 1899).
6. Mann, Veränderungen im Magen während der Inanition. (Anatomischer Anzeiger, 1898).
7. Théohari, Etude sur la structure fine des cellules principales, de bordure et pyloriques de l'estomac à l'état de repos et à l'état d'activité sécrétoire. (Archives d'Anatomie micros., 1899–1900).

8. CARLIER, Contribution to the Histology of the Hedgehog. (Journal of Anat. and Physiol., 1893).
9. CADE, Etude de la constitution histologique normale et de quelques variations fonctionelles et expérimentales des éléments sécréteurs des glandes gastriques du fond chez les mammifères. (Archives d'Anatomie micros, 1901).
10. SANÓTZKI, Sur les stimulants de la sécrétion du suc gastrique. (Archives des Sciences biologiques de St. Pétersbourg, 1892).
HÍGIN, Etudes sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digéstit. (Ibidem, 1895).
LÓBASOV, Sur l'excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digéstif. (Ibidem, 1897).
11. GARNIER, Considérations générales sur l'ergastoplasme, protoplasme supérieur des cellules glandulaires. La place qu'il doit occuper en pathologie cellulaire. (Journal de Physiologie et de Path. générale, 1900).
12. KLEIN, Observations in the structure of Cells and Nuclei. (Quarterly Journal of micros. Science, 1879).
13. KUPFFER, cit. da Stinzing.
14. INFANTE, Sulle cellule glandolari dello stomaco. (Riforma medica, vol. II del 1899).
15. GLINSKY, Zur Kenntniss des Baues der Magenschleimhaut der Wirbeltiere. (Centralblatt f. die mediz. Wissenschaften, 1883).
16. PRENANT, Sur le protoplasma supérieur. (Journal de l'Anat. et de la Phys., 1898).
17. LUSTIG, Patologia generale (vol. I, parte III, GALEOTTI). Milano, 1901-1902.
18. LUKIANOW, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle (Erste Vorles.). Leipzig, 1891.
19. HENRY, Etude histologique de la fonction sécretoire de l'épididyme chez les vertébrés supérieurs. (Archives d'Anatomie micros., 1899-1900).
20. TRAMBUSTI, in GALEOTTI, loc. cit.

Istituto di Farmacologia sperimentale e di Materia medica della R. Università di Padova
diretto dal Prof. **Pio Marfori**.

INTORNO ALL'AZIONE MUSCOLO-VASALE DEI GLUCOSIDI

APPARTENENTI AL GRUPPO DELLA DIGITALINA.

DOTT. GIUSEPPE ASTOLFONI

Aiuto.

Le incertezze che fino a pochi anni or sono esistevano intorno all'azione dei glucosidi appartenenti al gruppo della Digitalina sul sistema vascolare, sono ora in gran parte dissipate, essendo stabilito in modo sicuro, principalmente dalle ricerche di *Gottlieb* e *Magnus* (A), che queste sostanze possono esercitare la loro azione direttamente sui vasi, senza l'intervento del sistema nervoso centrale (B).

(A) Gottlieb u. Magnus, *Ueber die Gefässwirkung der Körper der Digitalis gruppe*. (Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 47, H. 1-2, S. 135). — *Ueber den Einfluss der Digitalis Körper auf die Hirncirculation*. (Ibidem, Bd. 48, H. 3-4, S. 262).

(B) Con ciò non si esclude che a produrre l'aumento della pressione sanguigna, che costantemente si osserva in seguito alla somministrazione di queste sostanze, concorrano anche altri dei fattori che possono influire sulle modificazioni della pressione stessa. La questione è però molto controversa e per farsene un'idea basterà ricordare che mentre alcuni mettono in relazione l'aumento osservato con una speciale influenza esercitata da questi glucosidi sul sistema nervoso centrale o periferico (*Traube* [1], *Gourvat* [2]), *Mégerand* [3], *Legroux* [4]; altri, pur riconoscendo che non si deve trascurare

[1] Traube, Citato da Bajla. (Annali di Farmacoterapia e di Chimica, 1899, pag. 110).

[2] Gourvat, *Action physiologique de la digitale et de la digitaline*. (Thèse, 1870).

[3] Mégerand, *Etudes de physiologie expérimentale : action de la digitale*. (Thèse, 1872).

[4] Legroux, *Essai sur la digitaline*. (1867, Gaz. hebdom., pag. 113).

Resta tuttavia ancora a studiare se questi glucosidi agiscono sui vasi sanguigni per mezzo del sistema nervoso periferico, oppure se hanno un' influenza sui muscoli a fibre liscie dei vasi stessi.

Digitalina.

Le ricerche di *Galan* (1) e *Fothergill* (2) sulla membrana interdigitale della rana, quelle di *Legroux* (3) e di *Klug* (4) sull'orecchio del coniglio e quelle di *Ackermann* (5) sul peritoneo dello stesso animale, nelle quali l' osservazione diretta dei vasi avrebbe portato alla conclusione che la digitale ha una azione vasocostrittrice, sono troppo soggettive perchè possano essere prese in seria considerazione ora che disponiamo di mezzi di indagine molto più sicuri.

---

questo fattore, non credono si possa escludere una diretta azione sulla muscolatura cardiaca e vasale (*Kobert* (6), *Wood* (7), *Rummo* e *Ferranini* (8)); alcuni infine annettono una grande importanza all' influenza che questi glucosidi esercitano sui vasi periferici (*Bardet* (9), *Thomson* (10), *Brunton* (11)), oppure sul cuore (*Fraser* (12), *Praschkis* e *Zerner* (13), *Mairet* e *Combemale* (14)).

(1) GALAN, Thêse, Paris, 1861.

(2) FOTHERGILL, *On digitalis, its mode of action ecc.* (British mod. Journal, 1871).

(3) LEGROUX, Loco citato.

(4) KLUG, Dubois-Arch. f. Physiologie, 1880, S. 471.

(5) ACKERMAN, *Ueber die physiol Virkung des Digital.* (Deut. Arch. f. klin. Med., Bd. XI, S. 125).

(6) KOBERT, Citato da NOVI, *Lo Strophanthus.* (Ann. di chimica e farmacologia, 1888, Vol. VII, pag. 322).

(7) C. WOOD, *A comparative study of digitalis and its derivaties.* (The amer. Journ. of the med. Sc., CXX, 1900, pag. 165).

(8) RUMMO e FERRANINI, *Azione biologica comparata dei farmaci cardiaci ed azione terapeutica dello Strofanto e della Strofantina.* (Roma, 1888).

(9) BARDET, *Recherches sur la convallamarine.* (Nouv. remèdes, 1888).

(10) THOMSON, *Ueber die Beeinflüssung d. periph. Gefässe d. pharmakol. Agent.* (Petersb. Med. Woch., 1887).

(11) BRUNTON L., *Trattato di Farmacologia terapeutica e Materia medica,* 1891, pag. 1180.

(12) FRASER, *On chemistry and pharmacology of Strophanthus hyspidus.* (Trans. of the R. Soc. of Edinburgh., Vol. 35-37, 1890-91). — *The action and uses of Digitalis and its substitutes witeh special reference to Stroph. hysp.* (Brit. med. Jour., 14 nov. 1885, pag. 905).

(13) PRASCHKIS U. ZERNER, Wien, medic. Jahrbüchr. 1887, II.

(14) MAIRET e COMBEMALE, *Du Strophantus hyspidus.* (Gaz. hebd., 1887).

Abbiamo del resto i lavori di *Boehm* (1) e di *Koppe* (2) in cui questa azione è negata, ed il *Cavazzini* (3) afferma che nella rana il reticolo capillare subisce per azione di questo medicamento una leggera dilatazione, la quale non impedisce l'acceleramento della circolazione sanguigna per l'influenza che la digitale esercita contemporaneamente sul cuore.

Più importanti sono invece le ricerche di *Donalson* e *Stevens* (4) e di *Ringer* e *Sainsbury* (5) in cui, mediante circolazioni artificiali fatte nella tartaruga, è dimostrato che aggiungendo alla soluzione circolante della Digitalina diminuisce l'efflusso dai vasi.

Una vasocostrizione era stata ammessa anche da *Livierato* (6) e più di recente da *Wood* (7) e dal *Brunton* (8), il quale ultimo asserisce « che la costrizione vasale provocata nei mammiferi dalla digitale dipende sia dall'azione periferica, come dall'azione centrale della droga. La digitale ha una azione locale sulle pareti muscolari delle arteriole ed inoltre eccita il centro vasomotore del bulbo ». Ma dobbiamo alle ricerche di *Gottlieb* e *Magnus* (9) la conoscenza esatta del modo in cui i vari territori vasali reagiscono ai glucosidi appartenenti al gruppo della digitalina iniettati nel sangue. Questi autori adoperarono il metodo di *Gärtner* e *Wagner*, per il quale la vena d'un determinato territorio vascolare è unita ad un recipiente pieno di una soluzione satura di solfato di magnesia. Da questo vaso parte un tubo di vetro, dal quale a goccia a goccia esce il liquido spinto dal sangue. Un tamburino

(1) Boehm, Pflüger's Arch. Bd. V, S. 168.
(2) Koppe, Citato da Gottlieb, u. Magnus. (Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 47).
(3) Cavazzini, *Annali d'Omodei*: riferito nell'*Annuaire de thérapeutique* (*Bouchardat*), 1880, pag. 98.
(4) Stevens e Donalson, Journ. of Physiologie, Bd. IV, 1889.
(5) Ringer e Sainsbury, Med. and. chir., Soc. Transact., 1884.
(6) Livierato, in Maragliano: *Rimedi nuovi e nuovi metodi di cura.* (Lo Strofanto, pag. 866).
(7) Wood, loco citato.
(8) Brunton, *Sull'azione fisiologica e terapeutica della digitale e de' suoi principi attivi.* (Journal des praticiens, n. 34, 1900; Archivio di farmacologia e terapeutica, 1900, fasc. 10-11, pag. 550).
(9) Gottlieb u. Magnus, loco citato.

di *Marey* permette di registrare la grafica del deflusso; contemporaneamente sul cilindro del chimografo sono segnati la pressione ed il tempo.

Con questo metodo *Gottlieb* e *Magnus* dimostrarono che la digitalina, strofantina, convallamarina provocano una costrizione dei vasi addominali, mentre contemporaneamente dilatano i vasi muscolo-cutanei e cerebrali ed aumentano la pressione del sangue.

La digitossina invece produce dovunque vasocostrizione. Da tali fatti gli autori deducono che tutti questi glucosidi hanno una azione periferica vasocostrittrice, che per i vasi muscolo-cutanei e cerebrali sarebbe mascherata dall' allargamento passivo che essi subiscono per la massa del sangue cacciata dai visceri, e da una dilatazione riflessa attiva derivante pure dal restringimento dei vasi addominali.

È certo che il diverso modo di reagire dei vari territori vascolari ai glucosidi della digitale spiega i risultati contraddittori dagli autori ottenuti, ma le ricerche di *Gottlieb* e *Magnus* non dimostrano in modo diretto se l'azione di questi glucosidi si eserciti sugli apparecchi nervosi vasali o sulla muscolatura dei vasi.

Per risolvere tale questione ho eseguito alcune esperienze nelle quali per la tecnica usata si deve escludere qualsiasi influenza del sistema nervoso.

Approfittando del fatto che dopo la morte dell'animale la funzione dei muscoli vasali persiste quando è completamente cessata quella del sistema nervoso, ho praticato delle circolazioni artificiali con soluzione isotonica di cloruro di sodio, con o senza aggiunta dei glucosidi (¹).

In queste ricerche, fatte su cani e su gatti, adoperai glu-

(¹) Questo metodo fu adoperato ripetutamente dallo Stefani (vedi ad esempio: Stefani e Vasoin, *Azione locale della stricnina sui vasi sanguigni.* (Atti dell' Istituto veneto, 1902, pag. 725) ed anch' io in un recente lavoro ne potei constatare i notevoli pregi: Astolfoni, *Intorno all' azione dei sali di potassio sul muscolo cardiaco e sui muscoli vasali.* (Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Therapie, 1903, 2. XI, pag. 381).

cosidi puri fornitimi dalla casa Merck. Nella considerazione dell' elevato peso molecolare di queste sostanze:

Digitalina $C^{35} H^{54} O^{11}$ peso mol. 682
Strofantina $C^{31} H^{48} O^{12}$ » » 513
Adonidina: la formola non è ancora nota
Convallamarina $C^{21} H^{44} O^{12}$ peso mol. 402

per conservare l'isotonia delle soluzioni a cui esse venivano aggiunte, era completamente inutile diminuire la quantità di cloruro di sodio contenuto, perchè anche aggiungendo tre grammi della sostanza attiva la concentrazione molecolare della soluzione aumentava d'una quantità trascurabile (ad esempio per fare una soluzione di digitalina equimolecolare alla soluzione fisiologica ne sarebbero occorsi gr. 87,43 °/₀₀).

Ebbi del resto tutti i riguardi necessari perchè i risultati ottenuti in queste esperienze possano essere attendibili. E per essi come per una minuta descrizione della tecnica di esperimento rimando ai miei precedenti lavori.

Esperienza I. — Cane ucciso per dissanguamento ore 17.25. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione mm. 90 di Hg. Temperatura ambiente 18°C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica cc. 3000 + infuso digitale al 5 °/₀ cc. 200
ore 17.57 cc. 8-7.5-7-7-7	ore 18.2 cc. 5.5-5 5-5-5-5
ore 18.10 cc. 5-5-5-5-5	ore 18.17 cc 4.5-4.5-4.5-4.5
ore 18-21 cc. 5.5-6-6-6-6	ore 19.5 cc. 5-5-5-5-5

Esperienza II. — Stesso animale. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro della stessa soluzione. Pressione mm. 85 di kg. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica cc. 3000 + infuso digitale al 5 $^0/_0$ cc. 200
ore 18.37 cc 17-17-18-21-21	ore 18 43 cc. 20-19-19-19-19
ore 18.50 cc. 20-20-21-21-21	ore 18.53 cc. 15-15-15-15-15
ore 18.56 cc. 20-20-22-23-23	ore 19 cc. 16-14-14-14-14

Nella prima esperienza il passaggio della soluzione contenente l'infuso di digitale, cagiona un restringimento dei vasi renali corrispondente al rapporto 10 : 6. 25.

Nella seconda, la soluzione digitalica diede una costrizione dei vasi degli arti come 10: 6.

Esperienza III. — Gatto ucciso per dissanguamento ore 16. 50. Circolazione artificiale attraverso l' arto posteriore destro. Pressione mm. 85 di Hg. Temperatura ambiente 17° C. In 30″ escono:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,0125 $^0/_{00}$ di digitalina
ore 17.35 cc. 8-8-8-8-8 5	ore 17.40 cc. 6.5-6-5.5-5-4-5
ore 17.53 cc. 4-4-4-4-4	ore 18 cc. 2.5-2-1-5-1
ore 18.9 cc. 2-2-2-2-2	

La soluzione di digitalina cagiona una vaso-costrizione come il rapporto 10 : 2. 5

Esperienza IV. — Gatto ucciso per dissanguamento ore 16. 40. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore destro. Pressione 90 mm. di Hg. Temperatura ambiente 18° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,125 °/₀₀ di digitalina
ore 17.20 cc. 7-7-7-7-7	ore 17.25 cc. 5-4-3-2.5-1.5
ore 17.35 goccie 12-12-12-12-12	ore 17.40 goccie 6-5-3-2-2
	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,50 °/₀₀ di digitalina
ore 17.48 cc. 3-3.5-3.5-3.5-3.5	ore 17 53 goccie 5-3-2-2
ore 17 57 cc. 1-1-1	ore 17 59 goccie 2-2-1

La soluzione al 0.125 °/₀₀ diede una vaso-costrizione come 10 : 1.66. Quella al 0.50 °/₀₀ come 10 : 1 43.

Esperienza V. — Cane ucciso per dissanguamento ore 17. Circolazione artificiale attraverso al rene destro. Pressione mm. di 100 Hg. Temperatura ambiente 18° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,125 °/₀₀ di digitalina
ore 17.31 goccie 13-12-12-13-12	ore 17.38 goccie 2-2-2-1
ore 17 48 goccie 6-6-6-6-6	ore 17.56 goccie 3-3-2-1

In questa esperienza ottenni un restringimento dei vasi corrispondente al rapporto 10 : 0.76.

Esperienza VI. — Stesso animale dell'esperienza precedente. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione 110 mm. di Hg. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,50 °/₀₀ di digitalina
ore 18 30 goccie 21-21-21-20-20	ore 18.36 goccie 10-9-9-8-8
ore 18.45 goccie 7-7-8-8-8	ore 18-54 goccie 6-6-5-4

La digitalina produce una costrizione vasale, come il rapporto 10 : 3.8.

Esperienza VII. — Gatto ucciso per dissanguamento ore 16. 45. Circolazione artificiale attraverso il rene destro. Pressione 98 mm. di Hg. Temperatura ambiente 18° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 1 ‰ di digitalina
ore 17. 4 goccie 5-5-6-5-5	ore 17. 15 goccie 3-3-3-2-2
ore 17. 32 goccie 3-3-4-3-3	ore 17. 40 goccie 1-1-1 1-1

Ottenni in questa esperienza una vaso-costrizione come 10 : 2. 5.

Esperienza VIII. — Stesso animale. Arto posteriore sinistro. Stessa soluzione. Pressione 85 mm. di Hg. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 1 ‰ di digitalina
ore 18. 11 cc. 4. 5-5-5-5. 5-6	ore 18. 16 cc. 2-2-1-1
ore 18. 23 cc. 3-3-3-4-3	ore 18. 33 cc. 2-2-2-1-1

La vaso-costrizione corrisponde al rapporto 10 : 1. 66.

Esperienza IX. — Cane ucciso per dissanguamento ore 17. 30. Circolazione artificiale attraverso l' arto posteriore destro. Pressione 70 mm. di Hg. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente il 2 ‰ di digitalina
ore 17. 55 cc. 16-20-22-24-24	ore 17. 59 cc. 13-16-10-8-6
ore 18. 5 cc. 10-10-10-10-10	ore 18. 9 cc. 8-6-6-4-4 qualche goccia
	Soluzione fisiologica contenente il 3 ‰ di digitalina
ore 18. 15 pressione 90 mm. cc. 8-8-8-8-8	ore 18. 18. Pressione 90 goccie 4-2-2

In questa esperienza sia il passaggio della soluzione al 2 e al 3 ‰ produsse l'arresto della circolazione artificiale.

In tutte queste esperienze ottenni vasocostrizione sia coll'aggiunta alla soluzione fisiologica dell'infuso di digitale, che della digitalina (da gr. 0,0125 °/₀₀ a gr. 3 °/₀₀). La vasocostrizione non subì variazioni degne di nota coll'aumentare della quantità di digitalina aggiunta alla soluzione circolante, solo posso osservare che quando in uno stesso territorio vascolare si faccia passare prima una soluzione a concentrazione minore e poi una più concentrata, col secondo passaggio il restringimento dei vasi che si ottiene è un po' più forte (vedi l'esperienza IV^{a} in cui il rapporto ottenuto colla soluzione di digitalina al 0,125 °/₀₀ fu 10 : 1,66 e quello colla soluzione al 0,5 °/₀₀ fu 10 : 1,43).

Il lavaggio dei vasi con soluzione fisiologica, anche prolungato per parecchio tempo, portò risultati piuttosto scarsi ed anzi mai si arrivò ad un deflusso eguale al primitivo. Quando poi la quantità di digitalina fatta circolare fu piuttosto rilevante (Esp. IX, 2-3 °/₀₀) potei ristabilire la circolazione solo aumentando la pressione del liquido in modo piuttosto notevole.

Da ciò adunque evidentemente risulta che la digitalina provoca un fortissimo restringimento sia dei vasi muscolo-cutanei, che dei viscerali.

Strofantina.

L'azione vasale della strofantina è ancora più soggetta a discussioni di quella della digitalina. Vediamo infatti il *Brunton* [1] il quale nel suo Trattato sostiene che questo glucoside eleva la pressione sanguigna agendo solo sul cuore, perchè produce una contrazione dei vasi assai minore della digitale; a conclusioni analoghe arrivano il *Popper* [2], *Fraser* [3],

---

(1) Brunton L., *Trattato di farmacologia terapeutica e di materia medica*, 1891, pag. 1148.

(2) Popper, *Ueber die Wirkung des Strophantin*. (Centr. d. Med. Wissensch. XXVI, S. 22.

(3) Fraser, loco citato.

Paschkis e *Zerner* [1], *Pins* [2] e *Livierato* [3], il quale esperimentando coll' idropletismografo del *Mosso* dimostrò che lo strofanto non ha rilevante azione sui vasi periferici e se qualche influenza esercita è quella di restringerli. Più di recente il *Wilcox* [4] nega che la strofantina abbia qualsiasi azione vasocostrittrice.

L'*Albertoni* e il *Coronedi* [5] invece nelle loro addizioni al trattato del *Cantani*, aggiungono alle dimostrazioni sperimentali di *Thomson*, *See*, *Gley* e *Blumeneau*, numerosi argomenti terapeutici i quali stanno a stabilire che lo strofanto ha una notevolissima azione vasocostrittrice, e questa azione, come ha principalmente sostenuto *Thompson* [6], è dovuta ad un eccitamento esercitato dal farmaco sulle tonache muscolari dei vasi e sugli apparecchi nervosi che in essi sono contenuti.

Il *Bayla* [7] raffrontando l'azione degli infusi di digitale, strofanto e convallaria sullo stomaco di rana, ha potuto dimostrare che queste sostanze agiscono sui muscoli lisci determinando un modico aumento del tono e della eccitabilità di essi e inducendo poi più o meno rapidamente la paralisi.

Vanno citati infine lo *Schäfer* [8] il quale, praticando circolazioni artificiali negli animali a sangue caldo, osservò una diminuzione dell' efflusso per azione dello strofanto, e l'*Haas* [9] il quale sostenne che questa sostanza diminuisce il tono delle arterie sia per azione diretta che per azione centrale.

Se da questi pochi cenni bibliografici apparisce chiaro che l' azione vasale dello strofanto è ancora molto incerta, si deve però osservare che gli autori più recenti affermano che

---

(1) Paschkis e Zerner, loco citato.

(2) Pins, Therapeut. Monatshefte, 1887, 1, 6, 7.

(3) Livierato, *Sull'azione terapeutica dello strofanto.* (Arch. italiano di Clinica Medica, 1888, punt. V, pag. 847).

(4) Wilcox R., The Amer. Journ. of the medical sciences, May 1867.

(5) Albertoni e Coronedi, *Addizioni al* Cantani, pag. 236.

(6) Thompson, *Ueber die Beeinflüsung d. periph. Gefässe d. pharmakol. Agent.* (Petersb. med. Woch., 1887).

(7) Bayla E., *Sull'azione dello strofanto e della convallaria confrontata con quella della digitale.* (Ann. di farmacoterapia e di chimica, 1898, pag. 108).

(8) Schäfer, Citato da Gottlieb u. Magnus.

(9) Haas, Prager med. Woch., 1887, n. 4.

tra le sostanze appartenenti al gruppo della digitale esistono delle differenze d'azione più quantitative che qualitative. Quando poi si tengono presenti i risultati a cui pervennero *Gottlieb* e *Magnus* e la scarsa purezza dei preparati di cui i ricercatori potevano disporre fino a poco tempo fa, le conclusioni contradditorie, più sopra citate, non devono meravigliare eccessivamente.

Esperienza X. — Lo stesso animale dell'esperienza precedente. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione mm. 70 di Hg. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 2 °/₀₀ di strofantina
ore 18.35 cc. 20-22-24-24-24	ore 18.39 cc. 6-6-4-4-4-2
ore 18.45 cc. 4-4-6-6-6	ore 18 51 cc. 2-2-2- goccie 6

In questa esperienza il passaggio della soluzione contenente la strofantina cagionò un restringimento dei vasi come dal rapporto 10 : 0.83.

Esperienza XI. — Cane ucciso per dissanguamento ore 17.15. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione 97 mm. di Hg Temperatura ambiente 17° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,05 °/₀₀ di strofantina
ore 17.45 cc. 4-3.5-5-3-3	ore 18.1 cc. 1.7-1.7-1.5-1.5-1.5
ore 18.7 cc. 3-3-3-3-3	ore 18.15 cc. 2-1.5-1 5-1-1
ore 18.19 cc. 3-3-3-3-3	ore 18.25 cc. 1.7-1.5-1.5-1 5-1-1

Esperienza XII. — Stesso animale. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore destro colla stessa soluzione dell'esperienza precedente, Pressione 85 mm. di Hg. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,05 °/₀₀ di strofantina
ore 18.32 cc. 18-20-20-20-20	ore 18.37 cc. 10-10-10-9.5-9.5
ore 18.40 cc. 22.5-24.5-24.5-25-25.5	ore 18-43 cc. 10.5-10.5-10-9-9
ore 18.46 cc. 23.5-25-25.5-26-26	ore 18.49 cc. 10.5-10-10-10-10

In questo animale la strofantina fatta circolare attraverso il rene diede un restringimento equivalente a 10:3.75, nell'arto a 10:3.61.

Esperienza XIII. — Gatto ucciso per dissanguamento ore 16.45. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione 90 mm. di Hg. Temperatura ambiente 18. In 15" escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente gr. 0,05 °/₀₀ di strofantina
ore 17.19 cc. 16.5-16.5-17.5-17.5-18	ore 17.27 cc. 12-11-10-10-10
ore 17.32 cc. 18-18-18-18-18	ore 17.37 cc. 10.5-10.5-10.5-9-9
ore 17.44 cc. 17.5-18-18-18.5-18.5	ore 18.4 cc. 12-12-12-11-11

La soluzione contenente strofantina provoca un restringimento vasale corrispondente al rapporto 10: 5.

In queste esperienze studiai l'azione della strofantina (soluzioni contenenti da gr. 0,05 a gr. 2 °/₀₀) sui vasi renali e muscolo-cutanei del cane e del gatto.

Ottenni sempre una vasocostrizione che fu massima per le dosi più elevate (Esperienza X, rapporto 10 : 0,83) minore negli altri casi (Esperienza XI, XII, XIII, da 10: 5 a 10 : 3,61).

Quando la quantità di strofantina fatta circolare non fu troppo forte, i vasi risentirono bene l' influenza della soluzione fisiologica, ritornando al normale deflusso e qualche volta (Esperienza XII) superando anche le medie dapprima ottenute.

Colla soluzione contenente il 2 ‰ di strofantina si ebbe invece un decorso dell'esperienza del tutto analogo a quello dovuto all'azione della digitalina. I vasi subirono un assai notevole restringimento, che la soluzione fisiologica valse a ridurre solo in minima parte.

Convallamarina e Adonidina.

Oltre i lavori già riferiti di *Gottlieb* e *Magnus* e di *Bayla* pochissimi sono gli studi in cui sia ricercata l'azione di questi due glucosidi sui vasi sanguigni.

Il *Bardet* (1) riferisce l'aumento di pressione prodotto dalla convallamarina alla influenza eccitante da essa esercitata sui muscoli lisci delle pareti vasali. Per quanto riguarda l'adonidina riferirò solo un lavoro del prof. *Marfori* (2) in cui l'autore col *Traube*, *Bubnoff*, *Albertoni* e *Cervello* ammette che gli Adonis abbiano presso a poco la stessa azione dei glucosidi della digitale; agiscano cioè eccitando l'innervazione moderatrice del cuore e costringendo i vasi.

Esperienza XIV. — Gatto ucciso per dissanguamento ore 17. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione 85 mm. di Hg. Temperatura ambiente 17° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cg. 2,5 ‰ di adonidina
ore 17.25 cc. 4-6.5-6.5-6 5-6.5	ore 17.36 cc 4-4 5-4 7-5-5
ore 17 46 cc. 7-7-7-7-7	ore 17.51 cc. 6.5-6-6 5-6.5-6.5
ore 17.57 cc. 8-8-8.5-8.5-8.5	ore 18.2 cc 7-7-7-7.5-7.5

(1) Bardet, *Recherches sur la Convallamarin*. (Nouv. remèdes, 1888).
(2) Marfori P., *Sull'Adonis aestivalis*. (Lo Sperimentale, 1887, pag. 357)

Esperienza XV. — Stesso animale. Arto posteriore destro.

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cg 5 ‰ di adonidina
ore 18.20 cc. 14.5-14-5-14.5-14 5-14 5	ore 18.29 cc 11 5-11.5-11.5-11.5-11.5
ore 18.38 cc. 12-13-13-13-13	ore 18.44 cc. 12-12-12-11.5-11.5
	Soluzione fisiologica contenente cg. 20 ‰ di adonidina
ore 18.56 cc. 14.5-14-5-14-14-14	ore 19.6 cc. 13-13-13-13-13
ore 19.12 cc. 14-14-14-14-14	ore 19-17 cc. 10.5-10.5.10.5-10.5-10 5
ore 19.23 cc. 11-11-11-11-11	ore 19.30 cc. 9.5-9-8.5-8-8

Nell'arto posteriore sinistro la soluzione di adonidina diede un restringimento dei vasi come 10: 6.15.

Nell'arto posteriore destro la soluzione di adonidina contenente cg. 5 ‰ diede una vaso-costrizione come: 10: 7 93, quella contenente cg. 20 ‰ come 10 : 7.5

Esperienza XVI. — Cane ucciso per dissanguamento ore 16.50. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione mm. 100 di Hg. Temperatura ambiente 18° C. In 30'' escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cg. 62 ‰ di adonidina
ore 17 35 cc. 3-3-3-3-3	ore 17.48 cc. 2-2-2-2-2
ore 17 58 cc. 3-3-3-3-3	ore 18.9 cc. 2-2-2-2-2
	Soluzione fisiologica contenente cg. 31 ‰ di adonidina
ore 18.18 cc. 3-3-3-3-3	ore 18 25 cc. 2.5-2.5-2-2-2
	Soluzione fisiologica contenente cg. 15 ‰ di adonidina
ore 18.39 cc. 4-3 5-3.5-3.5-3.5	ore 18.49 cc. 2.5-2.5-2 5-2.5-2.5
	Soluzione fisiologica contenente cg. 7 ‰ di adonidina
ore 18.59 cc. 2.5-2.5-3-3-3	ore 19.11 cc. 2 5-2.5-2.5-2-2

In questa esperienza le varie soluzioni di adonidina diedero sempre un restringimento vasale corrispondente al rapporto 10:6.6.

Esperienza XVII. — Cane ucciso per dissanguamento ore 17. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione 90 mm. di Hg. Temperatura ambiente 16° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cg. 23 °/₀₀ di adonidina
ore 17 45 cc. 17-18-18-18-18	ore 17.57 cc. 12-11-11-11-11
ore 18.8 cc 20-22-20-20-20	ore 18.15 cc. 11-11-12-11-11
	Soluzione fisiologica contenente cg. 50 °/₀₀ di adonidina
ore 18.40 cc. 12.5-13-13-13-13	ore 18.49 cc. 11-11.5-11.5 11.5-11.5
ore 18.59 cc. 15-15-15.5-15.5-15.5	ore 19 7 cc. 14-14-13.5-13.5-13

In questa esperienza la soluzione di adonidina contenente cg. 23 °/₀₀ diede una vaso-costrizione come 10:5.5. Quella contenente cg. 50 °/₀₀ come 10:8.4.

Esperienza XVIII. — Cane ucciso per dissanguamento ore 16. Circolazione artificiale attraverso l'arto posteriore sinistro. Pressione 80 mm. di Hg. Temperatura ambiente 16° C. In 30″ escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cgr. 50 °/₀₀ di convallamarina
ore 16.30 cc. 9-10-10-10-10	ore 16.39 cc. 7.5-7.5-7.5-7 5-7.5
ore 16 44 cc. 8-9-9-9-9	ore 16.47 cc. 6.5-6.5-6.5-6.5-6.5
	Soluzione fisiologica contenente cgr. 20 °/₀₀ di convallamarina
ore 16.56 cc. 7.5-7.5-7 5-7.5-7.5	ore 17 cc. 4 5-4.5-4.5-4.5-4.5
ore 17.7 cc. 5-5-5-5-5	ore 17-13 cc. 4-4-4-4-4

In questa esperienza il passaggio della soluzione più concentrata (0,5 °/oo) produsse una vaso-costrizione come 10: 7.5 quello della soluzione al 0,2 °/oo come 10 : 6.

Esperienza XIX. — Gatto ucciso per dissanguamento ore 17. Circolazione artificiale attraverso il rene sinistro. Pressione 105 mm. Hg. Temperatura ambiente 18° C. In 30'' escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cg. 20 °/oo di convallamarina
ore 17. 24 goccie 7-7-7-7-7	ore 17. 35 goccie 6-6 6-6-6
ore 17. 40 goccie 10-10-10-10-10	ore 17. 46 goccie 5-5-5-5-5
ore 17. 51 goccie 9-9-9-9-9	ore 17 56 goccie 5-4-4-4-4

Esperienza XX. — Stesso animale. Arto posteriore destro. Pressione 85 mm. di Hg. In 30'' escono dalla vena:

Soluzione fisiologica	Soluzione fisiologica contenente cg. 20 °/oo di convallamarina
ore 18. 4 cc. 5-5-5-5-5	ore 18. 10 cc. 4 5-4-4-4-4
ore 18. 15 cc. 5. 5-5. 5-5. 5-5. 5-5. 5	ore 18. 21 cc. 4. 5-4-4-3. 7-3. 7
	Soluzione fisiologica contenente cg. 10 °/oo di convallamarina
ore 18. 30 cc. 5. 2-5. 2-5. 5-5. 5-5. 5	ore 18. 35 cc. 5. 5-4. 7-4. 7-5
ore 18. 42 cc. 5 5-5. 5-5. 7-5. 7-5. 7	ore 18. 48 cc 5-4. 5-4. 5-4. 2-4. 2

La circolazione della convallamarina attraverso il rene diede un restringimento come 10: 5.

Nell'arto la stessa soluzione produsse una vasocostrizione come il rapporto 10: 6 9, la soluzione al 0,1 °/oo come 10 : 7. 36.

Il passaggio della soluzione contenente adonidina (cgr. 2,5 a cgr. 62 °/oo) diede sempre un restringimento dei vasi. Il rap-

porto però tra la quantità di adonidina e la vasocostrizione ottenuta non fu costante, e mentre nella esperienza XV il passaggio dalla soluzione meno alla più concentrata diede una diminuzione del deflusso della vena (da 10 : 7,93 a 10 : 7,5), nell'esperienza XVII si dimostrò meno attiva la soluzione contenente il 0,50 °/₀₀ di adonidina di quella contenente il 0,23 °/₀₀ (nel primo caso si ebbe 10 : 8,4 nel secondo 10 : 5,5).

Il lavaggio colla soluzione fisiologica valse sempre a ristabilire le condizioni normali di deflusso.

Anche per la convallamarina si ebbero risultati analoghi. Il restringimento dei vasi fu piuttosto notevole, ma non si potè stabilire una relazione fra la quantità del glucoside fatta circolare e l'intensità degli effetti ottenuti.

L'azione della soluzione fisiologica fu spiccata ed anzi per effetto di essa nella esperienza XIX si ottenne un deflusso dai vasi superiore del normale.

Conclusioni.

Dalle mie esperienze risulta che la digitalina, strofantina, convallamarina e adonidina hanno in grado più o meno spiccato il potere di provocare la contrazione dei muscoli a fibre liscie contenuti nei vasi sanguigni isolati dall'organismo, tanto dei vasi muscolo-cutanei, come dei viscerali.

La digitalina ha sulla muscolatura vasale un'azione più violenta delle altre sostanze da me studiate, perchè anche in soluzione molto diluita (esp. III, gr. 0,0125 °/₀₀) cagiona una vasocostrizione che la soluzione fisiologica arriva a togliere solamente in minima parte. Ottenni effetti analoghi colla strofantina solo quando fu fatta circolare in quantità molto più forte (esp. X, gr. 2 °/₀₀). Questa osservazione trova riscontro nelle ricerche di *Schütz* [1] in cui è

[1] Schütz E., *Azione di alcuni veleni sui movimenti automatici dello stomaco.* (Congresso di Strasburgo, Annali di chimica e farmacologia, 1886, Vol. III, pag. 319).

dimostrato che lo stomaco di cane, isolato dall'organismo e mantenuto in vita colla circolazione artificiale, per azione della digitalina, elleboreina, scillaina entra in uno stato di contrattura, che solo molto lentamente e non in modo costante può diminuire. L'autore attribuisce il fenomeno ad una speciale modificazione dell'apparecchio neuro-muscolare, ma a me sembra che in questo caso, come per i vasi isolati dall'organismo si debba escludere qualsiasi influenza del sistema nervoso; riferendo quindi le modificazioni osservate ad un'azione eccitante esercitata dalle sostanze medicamentose direttamente sulle fibro-cellule muscolari.

Che l'azione vasocostrittrice da me dimostrata per questi glucosidi, sia, almeno in parte, apparentemente contraddetta dai risultati ottenuti da alcuni autori, non può arrecare maraviglia, perchè le mie ricerche si riferiscono esclusivamente all'azione sui muscoli vasali. Quando non è soppressa l'influenza del sistema nervoso sia in modo diretto, sia per via riflessa questa azione può riuscire mascherata, come appunto osservarono nell'animale vivo *Gottlieb* e *Magnus*. Anche questi autori però ammettono che tali sostanze esercitino un'azione periferica vasocostrittrice.

I risultati delle mie ricerche valgono dunque a stabilire chiaramente che i *glucosidi appartenenti al gruppo della digitalina, tanto in piccole che in grandi dosi hanno il potere di produrre la contrazione dei vasi sanguigni isolati, non per una influenza sulle estremità terminali dei nervi nei vasi, ma soltanto perchè agiscono sulle fibre muscolo-vasali.*

Questi glucosidi avrebbero sulla muscolatura vasale, una azione analoga a quella che ad alte dosi esercitano sul miocardio, che, come è noto, nel cuore di rana consiste in un arresto del muscolo cardiaco in sistole.

Per l'importanza farmacologica assunta in questi ultimi tempi dalla digitossina, sarebbe stato interessante studiare la sua azione sui vasi isolati, ma ciò mi riuscì impossibile per l'assoluta insolubilità nell'acqua di questa sostanza. Il fatto però osservato nell'animale vivo da *Gottlieb* e *Magnus*,

che la digitossina provoca in modo costante un restringimento dei vasi a qualunque territorio essi appartengano, messo in relazione coi risultati ottenuti cogli altri glucosidi da me esperimentati, fa logicamente presumere che anch'essa debba comportarsi in modo del tutto analogo.

Padova, dicembre 1903.

Clinica Medica Generale di Firenze.

RICERCHE SULL'ISTOLOGIA NORMALE DEGLI ISOLOTTI DI LANGERHANS

IN ALCUNI MAMMIFERI

COL METODO GALEOTTI.

NOTA PREVENTIVA

DI

CARMELA MARCHIONI.

Mi sono proposta di studiare se e come viene modificato il pancreas negli animali rabbiosi; portando l'attenzione sullo stato delle comuni cellule pancreatiche, degli accumuli di *Langerhans* dei dotti escretori, del connettivo, dei vasi.

Nel corso del lavoro, ho potuto ripetere costantemente nell'esame dei numerosi preparati certe osservazioni riguardanti la struttura normale del pancreas e più specialmente degli isolotti di *Langerhans*. Siccome mi sembra che esse possano portare un contributo di fatti in una questione che ora è molto discussa, credo opportuno riassumerle fin d' ora in una nota preliminare, riguardante appunto l' istologia normale degli isolotti.

Queste osservazioni, fatte quasi occasionalmente nel corso di altre ricerche, non hanno lo scopo di studiare la struttura delle cellule degli accumuli in rapporto con una loro possibile funzione fisiologica; hanno soltanto quello di far notare come — in rapporto a quali periodi d' attività funzionale non so — si rilevi in tali cellule una particolare struttura la cui conoscenza può incitare ad altre ricerche, quali appunto mi

riserbo di fare, in riguardo alle possibili modificazioni loro nei vari periodi della digestione.

La struttura normale degli isolotti è molto bene descritta negli interessanti studi che di questa parte dell' organo ha fatto il *Giannelli* nei mammiferi e nei rettili ([1]). Io non posso che ricopiarla da lui che dopo aver esposto la storia degli studi sugli isolotti e tratto il meglio dalle osservazioni di altri istologi, le confronta, le riunisce alle sue e ne dà la seguente descrizione riassuntiva.

Le cellule epiteliali che costituiscono gli accumuli sono in diretta continuità con le cellule secretrici ordinarie del pancreas, tanto che questi accumuli interrompono qua e là il decorso dei tubuli secernenti. Gli accumuli di *Langerhans* sono di varia dimensione; da quelli di poche cellule disposte radialmente attorno ad un capillare, si passa per gradi ad accumuli assai voluminosi, di forma arrotondita od ovalari, costituiti da molti cordoni cellulari pieni, anastomizzati fra loro a rete, nelle cui maglie stanno capillari sanguigni abbastanza ampi. Le cellule epiteliali costitutive sono alte, con nucleo molto povero in cromatina e, secondo il *Giannelli*, prive affatto di granuli di secrezione; giacchè usando le colorazioni speciali del *Galeotti*, del *Biondi* e del *Laguesse*, egli non ha potuto mettere in evidenza granuli metaplasmatici nel protoplasma di quelle cellule; le quali perciò egli conclude essere, per lo meno apparentemente, indifferenti.

Il *Laguesse* ([2]), dopo avere in molti animali osservate le cellule degli isolotti sparse di numerosissimi piccoli vacuoli a contenuto poco colorabile, riesce a mettere in evidenza nella vipera dei vacuoli ripieni di finissimi granuli colorabili colla saffranina e col violetto di genziana. Dopo quest' osservazione

---

([1]) GIANNELLI, *Ricerche macroscopiche e microscopiche sul pancreas.* (Estratto dagli Atti della R. Accademia dei Fisiocritici, serie IV, vol. X, 1898). — GIANNELLI, *Ricerche istologiche sul pancreas degli uccelli.* (Estratto dal Monitore Zoologico italiano, anno XIII, n. 7, 1902).

([2]) LAGUESSE, *I granuli di secrezione interna nel pancreas.* (Estratto dalla Bibliografia anatomica, fasc. 5, anno 1899). — V. DIAMARE, *Sul valore anatomico e fisiologico delle isole di Langerhans.* (Anat. Anzeiger, 1899, Bd. 16, No. 19).

egli interpreta gli isolotti di *Langerhans* come il prodotto di una alternata metamorfosi del tessuto esocrino del pancreas: e ciò per le fini granulazioni che rendono evidente nel pancreas un ufficio secretorio, e per le numerose forme cellulari di passaggio osservate fra il tessuto delle isole e quello della porzione esocrina del pancreas. In queste sue idee lo rafferma anche l'aver osservato che quando gli isolotti presentano granuli, il tessuto pancreatico comune non presenta zimogeno; e viceversa.

Il *Diamare* si accorda col *Giannelli* nel negare ogni metamorfosi alle cellule degli isolotti, le quali conservano sempre il loro carattere primitivo di masse epiteliali vascolarizzate. A differenza però di questo autore le interpreta come formazioni cui spetta una parte attiva nella funzione pancreatica. Lo stesso autore si accorda col *Laguesse* nell' attribuire alle cellule degli isolotti una secrezione interna, e ciò in base a sue ricerche fatte su alcuni mammiferi; ma nega che essi rappresentino il prodotto di una alternata metamorfosi del tessuto esocrino nel corso della vita, ritenendole come formazioni costanti e invariabili. Nega inoltre che negli isolotti si trovino granuli quando manca il zimogeno nelle comuni cellule pancreatiche e viceversa, avendo osservato sempre contemporaneamente nelle due sorta di cellule il rispettivo prodotto di elaborazione.

Le osservazioni mie furono fatte sopra pancreas di coniglio e di cane; avendone esaminati in complesso ventidue; di cui alcuni tolti da animali perfettamente sani, gli altri da animali a periodo più o meno avanzato di infezione rabida. I risultati furono sempre gli stessi, se si eccettua qualche preparato non dimostrativo, dovuto certamente a difettosa fissazione o colorazione.

Il liquido fissatore usato è quello dell' *Hermann*, il metodo di colorazione quello del *Galeotti*.

Con molta cura ho portato l'attenzione sul modo di presentarsi e di distribuirsi, sulla struttura cellulare e sul nesso coi canali escretori e coi vasi, delle isole di *Langerhans*.

Ho potuto osservare che in genere un solo isolotto entra

a far parte di un lobulo pancreatico; e se in taluni lobuli se ne possono vedere in una stessa sezione due o più, uno di essi è di estensione abbastanza rilevante, gli altri sono invece formati dall' aggruppamento di poche cellule.

Piuttosto è assai facile trovare, all' intorno dell' isolotto che nel lobulo appare come il maggiore, molte delle sue cellule sparse tra le comuni cellule pancreatiche; tanto che spesso mi è accaduto, osservando la struttura delle cellule che mi si presentavano, di riconoscerne alcune come analoghe a quelle degli isolotti, e dal loro farsi più frequenti in un punto piuttosto che nell' altro del campo microscopico, di dedurne la possibilità di ritrovare un isolotto scorrendo il preparato in un senso piuttosto che nell'altro, e quasi sempre trovando che il fatto confermava la supposizione. L' isolotto principale poi, in molte sezioni appare spiccatamente digitato, le sue colonne di cellule avanzandosi fra quelle dei tubuli pancreatici, talvolta per un'estensione rilevante, e venendo allora interrotta apparentemente la continuità delle colonne e dei tubuli dal rispettivo incrocicchiarsi.

Da ciò che ho esposto non voglio trarre alcuna conseguenza sicura, essendo necessari studi molto accurati e sopratutto ripetuti esami di sezioni seriate, per acquistare una idea esatta circa la disposizione vera di questi accumuli. Sono tuttavia portato alla supposizione che essi costituiscano un sistema più regolare che non sembri e che ognuno d' essi, probabilmente anzi uno solo d' essi, rappresenti una parte importante e costante di ciascun lobulo pancreatico.

Passando ora all' esame delle singole cellule costituenti gli isolotti, ho potuto notare che esse si presentano sotto due aspetti differenti.

Alcune si mostrano di forma prevalentemente poliedrica se stipate fra loro, irregolarmente tondeggiante dove avvenne una dissociazione, con nucleo centrale, ricco in cromatina, a carioplasma trasparente, con piccolo nucleolo. Altre si mostrano prevalentemente di forma allungata, da ricordare quasi la cilindrica; e queste si osservano di preferenza alla periferia dell' isolotto e sparse fra tubuli pancreatici, il loro nucleo

è spostato ad uno dei poli, ricco in cromatina, a carioplasma diffusamente colorato, con nucleolo piccolo, quando pure si può rivelarlo.

Il citoplasma di ambedue queste varietà di cellule è sparso di fini e numerosissimi granuli, intensamente colorabili in rosso con la fuxina, come i granuli delle comuni cellule pancreatiche che pure riescono colorati con molta evidenza all' intorno dell' isolotto e a cui sono perfettamente analoghi per il modo di assumere il colore, essendo, in media, di dimensione un po' minore e comparabile a un dipresso colla dimensione dei granuli cromatici del nucleo.

Con tutta sicurezza posso affermare la presenza di granuli nelle cellule degli isolotti. Anzi la loro abbondanza è così rilevante che nella seconda varietà di cellule, il loro accumularsi (o l' accumularsi della sostanza da cui potrebbero derivare) è tale da essere resa completamente invisibile la struttura del protoplasma. Il corpo cellulare appare colorato in un rosso carico, brillante, uniforme, senza nemmeno distinzione di granuli se non alla periferia, dove si osserva la massa uniforme terminarsi in un certo numero di granulazioni, che per essere ivi meno abbondanti, sono più evidenti.

L' osservazione mia si accorda con quella molto più autorevole del *Laguesse* e del *Diamare* e mi porta ad ammettere un vero ufficio secretorio degli isolotti. La colorazione del *Galeotti*, che credo d' aver per la prima usato allo scopo di mettere in evidenza questi granuli, dà risultati di grande chiarezza, la cui interpretazione non lascia dubbi.

Se l' ufficio secretorio esista in realtà e se sia interno come vogliono il *Laguesse* e il *Diamare*, od esterno come in uno dei suoi primi lavori in proposito voleva il *Giannelli*; quale sia la natura chimica di questi granuli, perchè alcune cellule se ne mostrino molto più abbondantemente fornite di altre, sono quesiti da risolvere.

Sarei tuttavia portata col *Diamare* ad ammettere che gli isolotti siano vere ghiandole vascolari, perchè iniezioni da me fatte coll' inchiostro di china nel tronco celiaco da cui si staccano le pancreatiche e nel dotto di *Wirsung*, mentre da

una parte mi hanno mostrata la nota ricchissima rete di grossi capillari tortuosi, spesso formanti delle vere volute, e regolarmente fiancheggiati e seguìti nelle loro tortuosità dalle cellule degli isolotti disposte in colonne, dall' altra non mi hanno mostrato alcun dotto nell' interno degli isolotti.

In quanto al diverso aspetto che presentano le cellule degli isolotti, senza affermare nulla di decisivo, suppongo che sia dovuto ad un diverso stadio nell'attività funzionale del protoplasma loro.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 18 Giugno 1903.

Presiede il Prof. G. FANO, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Bargioni, Burci, Caccia, Capei, Chiarugi, Corsini, Flora, Giuntoli, Grazzi, Guidi, Lenzi, Levi, Livini, Mya, Oreffici, Orlandini, Picchi, Radaeli, Stori, Salaghi.

Prof. Flora e **Dott. Giglioli.** — *Considerazioni semeiologiche e cliniche sullo aneurisma dell' aorta.* (Non fu consegnato il manoscritto).

Dott. Stori. — *Sulle cisti gassose dell' intestino.* (Non fu consegnato il manoscritto).

Picchi dott. Luigi. — *Di un encondroma sviluppatosi nella parete di una vena*, (con presentazione di preparati e microfotografie).

L'O. ha avuto occasione di studiare un tumoretto della grossezza di un fagiuolo di forma ovale trovato nel cellulare sottocutaneo di un individuo di oltre 60 anni morto per fatti arteriosclerotici.

Macroscopicamente era visibile la continuazione intima del tumore con un ramo venoso sottocutaneo che perciò in tutta la sua lunghezza faceva in parte da capsula al tumore.

Microscopicamente a piccolo ingrandimento il tumore è risultato formato da una capsula fibrosa e da un contenuto cellulare ricco di vasi, ricchissimo di sostanza intercellulare di aspetto omogeneo.

I vasi per lo più rotondeggianti con parete relativamente spessa ricca di fasci connettivali si trovano sparsi quasi uniformemente nel tumore: pochi vasi con parete sottilissima formata da endotelio e un

lieve strato di connettivo hanno talvolta una forma irregolare tale da esser considerati lacune. Altri rarissimi hanno il lume quasi occluso da forte proliferazione dell'endotelio, questi sono generalmente vasellini piccoli.

Nei vasi esiste sangue ben conservato evidentemente circolante, in una lacuna o due il sangue mostra una grandissima prevalenza di globuli polinucleati.

Le cellule con nucleo rotondo discretamente ricco di cromatina quasi sempre unico, talvolta duplice, hanno protoplasma scarso o finamente granuloso od omogeneo; nei frammenti fissati con la miscela osmio-cromo-acetica sono visibili nel protoplasma pochi (2-4) granulini neri rotondi di volume poco differente l'uno dall'altro.

Queste cellule giacciono evidentemente dentro una capsula ovale o rotondeggiante formata da un addensamento della sostanza omogenea intercellulare: dove le cellule sono molto fittamente riunite le capsule sono meno bene visibili.

In queste capsule le cellule si trovano isolate ma non è difficile trovare due e tre cellule nella stessa capsula; in questo caso assumono la forma tipica del chicco del caffè.

Con le colorazioni speciali della cartilagine, ematossilina, orceina, safranina, tionina, ecc. non si riesce a fare assumere a questa sostanza omogenea il colore che parallelamente assume la cartilagine di confronto.

Con la fuxina acida nei metodi del Van Gieson e dell'Hansen si mettono in evidenza in questa sostanza fini fibrille connettivali le quali sono addensate intorno ai vasi e in qualche punto intorno alle capsule delle cellule.

All'intorno di molti dei vasi neoformati del tumore è visibile uno stretto rapporto che le cellule del tumore hanno con le pareti vasali stesse.

Si vedono infatti queste cellule rotonde con la loro capsula addensate a gruppi fitti intorno ai vasi andare, mano mano che si allontanano dal vaso, diradando in modo che la sostanza intercellulare cresce. Dal canto suo la parete del vaso coi suoi strati esterni dai quali si irradiano cellule connettivali affusate facilmente riconoscibili per fibroblasti si mette in intimo contatto con le cellule del tumore, si ha quasi che questi elementi giovani connettivali si confondono con le masse di cellule speciali del tumore perdendosi framezzo ad esse.

Nella capsula, che è quasi esclusivamente fatta da densi fasci di connettivo esistono nervi e vasi sanguigni abbastanza regolarmente costituiti: vi si trovano anche in tutta la sua estensione, anche nella parte opposta alla parete della vena, fibre elastiche assai sviluppate.

L'O. crede dalla struttura del tumore di essere autorizzato a fare diagnosi di encondroma fibro telangettasico sviluppatosi nello spessore della parete di una vena: crede di poter asserire la natura cartilaginea

del tumore stesso per quanto le reazioni coloranti non abbiano corrisposto forse per l'età giovanile del tessuto cartilagineo.

Ha creduto che valesse la pena di mostrare questi preparati all'Accademia perchè fino ad ora non gli è riuscito trovare nella letteratura dei neoplasmi sviluppatisi nelle pareti vasali nessun caso che somigli al suo.

Prof. Chiarugi. — Essendo cosa notoria che la cartilagine embrionaria dà le reazioni coloranti quando è in uno stadio molto più giovanile di quello che non dimostri di essere il tessuto del quale è costituito il tumore presentato dal dott. Picchi, mette in dubbio la natura cartilaginea del medesimo.

Picchi. — Quando il risultato negativo non dipenda da difetto di metodo crede possibile si debba attribuire se non all'età della cartilagine da lui osservata, forse alla natura patologica della medesima. Si ripromette tentare sui frammenti che ancora possiede tutte le reazioni preconizzate come specifiche della cartilagine.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 19 Novembre 1903.

Presiede il Prof. G. Fano, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Banchi, Banti, Bargioni, Burci, Caccia, M. Capei, Celoni, Chiarugi, Fairman, Fano, Guidi, Levi, Livini, Mya, Orefici, Pellizzari, Picchi, Radaeli, Stori.

Azzurrini F. e Massart G. — *Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue.*

Tutti coloro che hanno studiato il sangue nell'uomo tifoso hanno finito per riconoscergli una speciale formula ematologica.

Il *Naegeli* ha osservato all'inizio dell'infezione una lieve ed incostante leucocitosi, alla quale rapidamente sussegue una leucopenia che tutti hanno riscontrato nel periodo di stato. A questa leucopenia si sostituisce, al momento della defervescenza, una leucocitosi più o meno variamente marcata.

Prendono parte alla leucopenia tutte le cellule bianche del sangue, ma i linfociti bene spesso discendono relativamente più dei polinucleati. Iniziatasi la leucocitosi i linfociti aumentano più degli altri ed in qualche caso giungono a dare l'inversione della formula normale.

Questi fenomeni o meglio questa formula ematologica per ciò che riguarda la leucopenia, i varii Autori l'attribuiscono all'azione paralizzante delle tossine tifiche sul midollo osseo e sugli organi linfatici e considerano la leucocitosi come uno dei principali fattori di difesa dell'organismo.

La scomparsa quasi costante delle cellule eosinofile nel sangue dell'uomo tifoso è, secondo i numerosi osservatori, in rapporto collo stato d'intossicazione dell'organismo, tantopiù che queste cellule, mentre diminuiscono fino dall'inizio, non ricompaiono che a febbre caduta o in numero molto scarso nella defervescenza.

Allo scopo di conoscere quanto di vero e di certo fosse in queste ipotesi, gli AA. hanno tentato di agire coll'iniezione di tossina tifica sulla massa sanguigna di alcuni cani col duplice obiettivo di studiarne le variazioni nella loro formola ematologica e di interpretarle collo studio istologico degli organi.

Gli AA. hanno reso virulentissimo il bacillo di *Hebert* attraverso il peritoneo di alcune cavie e disseminatolo in palloni di brodo, che sono restati due giorni a 37° e due giorni a temperatura ambiente, ne hanno ottenuto per mezzo della candela di *Chamberland* un filtrato sterile.

Hanno quindi proceduto alle iniezioni sotto cute di questa tossina tifica nella misura di 10 a 13 cc^3 per Kg. di animale in 10 cani, dei quali 4 erano stati splenectomizzati circa un anno prima e 6 erano normali.

Gli AA. hanno ottenuto un reperto eguale e costante tanto negli animali splenectomizzati come in quelli normali. Subito dopo l'iniezione si inizia una diminuzione dei globuli bianchi che scendono ad un minimo di poca durata fra la 2ª e la 3ª ora negli animali iniettati con 10 cc^3 a chilogrammo, ed in quelli iniettati con 15 cc^3 la cifra più bassa oscilla e perdura assai fra la 3ª e la 7ª ora. A questa leucopenia prendono parte più o meno accentuatamente tutte le cellule bianche del sangue. I linfociti cadono a cifre bassissime ed in un caso sono perfino scomparsi alla 6ª ora e ricomparsi in piccolo numero un'ora dopo. Toccato il *minimum* risalgono e prendono parte alla parabola ascendente tutte le forme, all'infuori delle eosinofile, che scomparse di solito fra la 2ª e la 9ª ora, a seconda dei soggetti, non ricompaiono che alla 24ª e qualche volta in 2ª, in 3ª ed anche in 4ª giornata. Dopo raggiunto il massimo della leucocitosi (24ª ora) tutti i globuli bianchi ridiscendono in generale con oscillazioni variamente sentite verso la norma, alla quale si avvicinano fra il 7° ed il 13° giorno dall'iniezione.

Per spiegarsi il meccanismo della sentita diminuzione dei globuli bianchi in seguito alle iniezioni di tossina tifica, gli AA. sacrificarono 6 cani nel momento della massima leucopenia; 4 di essi erano splenectomizzati e 2 normali. Il reperto necroscopico di questi animali uccisi col cloroformio fu il seguente: congestione di tutti i visceri: nessuna modificazione dei gangli linfatici delle varie regioni. L'esame istologico

mentre dette quale alterazione costante un leggiero rigonfiamento torbido degli elementi cellulari dei varii visceri, senza accumulo abnorme di globuli bianchi in alcuno di essi, richiamò l'attenzione degli AA. su certi fatti di leucolisi e di alterazione dei centri germinativi delle ghiandole linfatiche, ma non avendo su questa parte del lavoro completate le loro ricerche essi si riserbano un giudizio definitivo.

Azzurrini F. e **Massart C.** — *La morfologia del sangue negli animali smilzati.*

Circa le modificazioni che la splenectomia apporta sulla massa sanguigna nell'organismo sano, furono già eseguite numerose ricerche sperimentali; ma coloro che si occuparono di tale argomento, giunsero a risultati non del tutto concordi fra loro.

Gli AA. dunque, ne hanno ripreso lo studio facendo numerosi esami di sangue in 4 cani previamente splenectomizzati, due dei quali furono tenuti in vita 18 mesi; gli altri due 15, dopo l'ablazione della milza.

In tutti e quattro gli animali, essi hanno costantemente osservato che, tanto il tasso dell'emoglobina, quanto il numero dei globuli rossi per millimetro cubo di sangue, solo nel primo giorno dopo la operazione si trovano notevolmente aumentati. Al secondo giorno ritornano alle cifre normali, circa alle quali si mantengono sempre, con qualche lieve oscillazione.

Riguardo al numero totale dei globuli bianchi per millimetro cubo di sangue, già 24 ore dopo la splenectomia, è in atto una marcata leucocitosi, la quale persiste alcuni giorni, al massimo nove.

Dopo, il numero dei leucociti tende a diminuire, mantenendosi però sempre al disopra della norma.

I leucociti a nucleo polimorfo aumentano notevolmente fino al 7°, 9° giorno, dopodichè lentamente diminuiscono, per mantenersi durante l'anno, oscillando ora in più ora in meno, sempre al disopra delle cifre normali, e riavvicinandosi a queste al 15° e 18° mese.

I linfociti, nel primo giorno diminuiscono da $^1/_2$ ad $^1/_9$. Al secondo giorno tendono a rialzarsi; raggiungono un massimo in epoche variabili; aumentano, diminuiscono, mantenendosi in due cani di poco al disopra della cifra primitiva, negli altri due invece, di poco al disotto di questa.

I mononucleati grandi diminuiscono entro le prime 24 ore, poi aumentano essi pure nei primi giorni dall'operazione, per ridiscendere a cifre ordinariamente superiori a quella primitiva, con forti oscillazioni. A quindici e diciotto mesi si trovano in tutti e quattro gli animali, molto al disotto del normale.

Le forme di passaggio dopo un giorno, in due cani sono di poco diminuite negli altri due di poco aumentate.

Al secondo giorno aumentano in tutti, salgono fino al 7°-9° giorno, diminuiscono di nuovo, ma di poco; rimanendo poi costantemente al disopra della norma, essi pure con notevoli oscillazioni.

I polinucleati eosinofili, nelle prime 24 ore sono scomparsi del tutto, o almeno ridotti a cifre bassissime.

Al terzo giorno si ritrovano in scarso numero, e quindi vanno aumentando gradatamente, finchè ad un anno si osserva una vera eosinofilia superando essi la norma di un terzo fino al doppio e più.

A 15 e 18 mesi, il loro numero è quasi ritornato al normale. Avendo i quattro cani, in questo periodo di tempo, goduto sempre della più perfetta salute ed essendo anche molto aumentati di peso, gli autori concludono che la milza è un organo la cui funzione può venire facilmente compensata e che, per quanto in conseguenza della splenectomia, la formula ematologica subisca delle notevoli modificazioni, queste non agiscono affatto sulle condizioni di salute degli animali, e durano quel tanto di tempo necessario ad altri organi, di supplirla nelle sue funzioni.

In base poi ai loro reperti, negano che essa contribuisca alla emopoiesi, mentre le riconoscono e la funzione emolitica e quella linfopoietica.

Terminano, emettendo la ipotesi se eventualmente la milza abbia, insieme al midollo osseo, anche una funzione leucolitica; spinti a ciò dal fatto, che dopo la splenectomia il numero totale dei leucociti si mantiene sempre a cifre più alte di quelle normali.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 26 Novembre 1903.

Presiede il Prof. G. FANO, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, M. Capei, Celoni, Daddi, Fano, Flora, Franceschi, Giuntoli, Grazzi, Levi, Lugaro, Marcacci, Orefici, Pacchioni, Panichi, Picchi, Radaeli, Salaghi, Tanzi.

Banti G. — *Sopra un caso di così detto fegato schiumoso.*

In una donna morta per infezione puerperale fu trovato alla necroscopia: endometrite putrida necrotizzante; trombo-flebite purulenta uterina; ascessi metastatici nei polmoni, nel miocardio e nei reni, fegato molto voluminoso, fortemente enfisematoso; milza grossa, con i caratteri

dell'infettiva. L'esame batteriologico ha dimostrato negli ascessi la presenza di uno strettococco, colorabile col metodo del *Gram*, che mostrava morfologicamente segni d'involuzione e che non si è sviluppato nelle culture aerobie ed anaerobie. Dal fegato, dai reni, dal sangue si è ottenuto un bacillo strettamente anaerobio, non sporigeno, immobile, colorabile col metodo del *Gram*, che nelle culture dà sviluppo abbondante di gas, che è patogeno per la cavia, nella quale, con l'inoculazione sottocutanea, produce in sito necrosi dei tessuti, enfisema e uccide l'animale in due giorni circa. Per tali caratteri è facile identificare questo batterio col bacillo dell'enfisema del *Fränkel*.

L'esame microscopico del fegato ha mostrato che le cavità contenenti gas corrispondevano a vasi venosi più o meno dilatati. Sulle pareti di queste cavità si trovavano spesso depositati, a maniera di rivestimento, i bacilli sopra descritti. All'intorno il parenchima epatico presentava i segni della necrosi ialina. Alterazioni simili, ma molto più lievi, si trovavano anche nei reni.

L'O. conclude che in questo caso si è trattato di una infezione mista, cioè di una pioemia dovuta probabilmente allo strettococco piogeno e di una saproemia dovuta al bacillo del *Fränkel*. La necrosi ialina delle cellule epatiche e renali, che si trova all'interno delle localizzazioni di questo bacillo nel fegato e nei reni, dimostra che si tratta di una vera infezione e non di una invasione cadaverica.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 3 Dicembre 1903.

Presiede il Prof. G. FANO, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banti, Bargioni, Bessone, Burci, Celoni, Daddi, Fano, Flora, Marcacci, Pellizzari, Picchi, Rossi.

Il prof. **Flora** a nome del dott. **Caffarini** dimostra un *apparecchio per la determinazione dell'urea*.

L'apparecchio si compone di un tubo di vetro graduato aperto all'estremità inferiore, chiuso dall'altra da un rubinetto a tenuta perfetta. Nella parte superiore del tubo, poco sotto al rubinetto 5-6 centimetri al di sopra dello zero della graduazione, è innestato perpendicolarmente un tubo di vetro il quale è unito ad un tubo di gomma lungo 15-16 centimetri, che dall'altra estremità corrisponde ad un piccolo tubo di vetro che

attraversa forzatamente un turacciolo di gomma forato il quale chiude lo sviluppatore d'urea a doppia palla del prof. *Bufalini*.

L'apparecchio si adopera nella maniera seguente:

Si mette nello sviluppatore da una parte ipobromato di soda e dall'altra un centimetro cubico di urina dealbuminata avendo cura che i due liquidi non si mescolino. Si chiude allora lo sviluppatore con il turacciolo di gomma dell'apparecchio e curando che reattivo ed urina non vengano in contatto si immerge il tubo graduato, dalla estremità aperta, il rubinetto aperto, verticalmente in un recipiente di vetro contenente acqua (o meglio una soluzione satura di cloruro sodico che secondo le ricerche del prof. *Mariacci* non assorbe azoto) fino al punto in cui lo zero della graduazione è allo stesso livello del liquido del recipiente. A questo punto si chiude il rubinetto superiore e si mescolano urina e reattivo nello sviluppatore. L'azoto che si formerà, non avendo via di uscita comprimerà l'acqua che è nell'interno del tubo graduato, abbassandone il livello. Si conoscerà perfettamente, a reazione terminata, il volume di azoto sviluppato, leggendo la graduazione nel punto in cui, innalzato verticalmente il tubo graduato, il liquido nel suo interno sarà allo stesso livello di quello contenuto nel recipiente. Col solito calcolo dal volume dell'azoto si deduce il quantitativo di urea per mille.

Prof. G. Banti. — *Sull'ufficio degli organi linfopoietici ed emopoietici nella genesi dei globuli bianchi del sangue.*

Riferisco sull'esperienza fatta nel mio Istituto dal dott. *G. Crescenzi* sull'*influenza che la fistola del dutto toracico e la splenectomia esercitano nei cani sulla composizione morfologica del sangue.* Su questo argomento esistono soltanto le ricerche del *Biedl* e *Decastello* e del *Koroboff*, che offrono facile campo alle critiche ed i cui resultati sono perciò da accogliere con la massima riserva. La fistola del dutto toracico e la splenectomia vennero eseguite con le più scrupolose regole antisettiche: il decorso postoperatorio non fu turbato da complicanze infettive. Il dutto toracico, tagliato e lasciato libero dentro un tubo di gomma a pareti resistenti, ha continuato a gettare la linfa per un periodo variabile nei vari cani, oscillante per lo più tra 2-3 giorni. Gli effetti massimi sulla composizione morfologica del sangue si sono avuti nei cani nei quali al tempo stesso era stata eseguita la fistola del dutto e la splenectomia.

1° *Linfociti.* — Nei cani con la semplice fistola del dutto i linfociti diminuiscono di ${}^{1}/_{2}$-${}^{2}/_{3}$ raggiungendo la cifra più bassa 10-18 ore dopo l'operazione: successivamente risalgono al normale, benchè continui il deflusso della linfa dalla fistola. Nei cani operati di fistola e di splenectomia la diminuzione dei linfociti è molto più forte, dei ${}^{4}/_{5}$-${}^{10}/_{11}$: comincia subito dopo l'operazione e continua per 2-4 giorni: poi si torna

a cifre normali o superiori al normale, anche quando la linfa continui a fluire dalla fistola.

2° *Polinucleati neutrofili.* — Essi aumentano sempre in modo considerevole, tanto nei cani operati soltanto di fistola, quanto in quelli nei quali venne eseguita anche la splenectomia. La leucocitosi va a mano a mano diminuendo dopo 4-8 giorni circa.

3° *Grossi mononucleati.* — Questi elementi si comportano in modo molto variabile. Talora aumentano dopo l'operazione, talora diminuiscono, altre volte rimangono presso a poco immutati.

4° *Leucociti di passaggio.* — Essi si comportano in generale in modo analogo ai polinucleati neutrofili, ma non mancano casi in cui, dopo l' atto operativo, si verifica una diminuzione invece di un aumento.

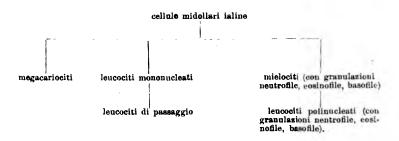
5° *Eosinofili.* — Diminuiscono sempre, talora scompaiono totalmente dopo l' operazione: ritornano in circolo dopo un giorno circa e oscillano largamente intorno alla cifra normale.

L' aumento dei linfociti alcuni giorni dopo l'operazione si verifica anche quando la linfa continua a fluire dal dutto toracico tagliato e quando non esistono vasi linfatici accessori tra il dutto e la vena succlavia. È difficile riferire tale aumento ad una funzione esagerata delle glandule linfatiche tributarie della grande vena linfatica perchè mancano i segni di questa iperattività ; non si può nemmeno attribuire ad una funzione linfopoietica compensatrice del midollo osseo, perchè l'esame microscopico di questo non la rivela. Secondo ogni probabilità si deve ammettere un passaggio diretto dei linfociti nel circolo sanguigno dagli organi linfatici.

Una serie di ricerche eseguite nel mio Istituto anche dai dottori *Massart* ed *Azzurrini* e già comunicate all'Accademia, dimostrano in modo concorde: 1° che i linfociti rappresentano un gruppo distinto di globuli bianchi, che nascono negli organi linfatici e sono incapaci di trasformarsi in leucociti polinucleati; 2° che i mononucleati, le forme di passaggio e i leucociti con granulazioni si formano in organi diversi dai linfociti e provengono da elementi cellulari che non hanno alcun rapporto genetico con i linfociti stessi.

Secondo queste ricerche e secondo altri studii che mi sono personali, i mononucleati, le forme di passaggio e i leucociti con granulazioni si generano nel midollo osseo. Mentre accetto l' opinione dell'*Ehrlich*, che le forme di passaggio derivino dai mononucleati, non posso ammettere, come vuole l' *Ehrlich* stesso, che queste cellule siano stadi più giovani dei leucociti polinucleati.

Ecco quali sarebbero secondo le mie ricerche i rapporti tra mononucleati e polinucleati. Nel midollo osseo esistono delle grosse cellule mononucleate, con protoplasma abbondante, omogeneo, senza granulazioni: sono le cellule madri di tutti i leucociti di origine midollare. Da queste derivano i leucociti mononucleati, che si trasformano in forme di pas-

saggio. Dalle stesse cellule ialine, per un differenziamento del protoplasma, derivano le cellule mononucleate con granulazioni neutrofile, eosinofile, basofile (*mielociti* dell'*Ehrlich*), da cui provengono i leucociti polinucleati con analoghe granulazioni. È da queste medesime cellule ialine che derivano i megacariociti. La genealogia si può riassumere nel seguente schema:

La trasformazione dei leucociti mononucleati nei polinucleati non si verifica giammai. I leucociti delle due serie hanno uffici tra loro diversi, sui quali mi è impossibile ora di insistere. Ricordo solo: 1° i polinucleati (neutrofili) hanno vivaci movimenti ameboidi; emigrano dai vasi con grande facilità; sono dotati di attività fagocitica, ma di non grande resistenza nella lotta contro gli elementi cellulari eterogenei; elaborano speciali sostanze citolitiche (microcitosi del *Metchnikoff*); sono incapaci di qualunque evoluzione progressiva; 2° i mononucleati posseggono movimenti ameboidi forse meno vivaci; emigrano dai vasi più difficilmente; sono dotati di forte attività fagocitica e di grande resistenza nella lotta contro le cellule eterogenee; elaborano speciali sostanze citolitiche (macrocitasi del *Metchnikoff*); sono capaci di evoluzione progressiva (cellule giganti e forse anche fibroblasti).

I globuli bianchi del sangue circolante si debbono dunque dividere in due serie, la *linfatica* e la *mielogena;* quest'ultima deve poi suddividersi in due gruppi distinti, quello dei *leucociti mononucleati non granulosi* e quello dei *polinucleati granulosi.* Sulle funzioni dei leucociti appartenenti alla serie mielogena noi possediamo un numero non indifferente di nozioni: sulle funzioni dei linfociti siamo completamente all'oscuro.

Due fatti di grande importanza debbo segnalare a tale proposito:

1° Impedendo l'afflusso dei linfociti nel sangue la fistola del dutto toracico e la splenectomia combinata (come ha fatto il *Crescenzi*), già dopo pochi minuti il numero dei linfociti circolanti diminuisce fino a $^1|_4$–$^1|_{10}$ ecc. della cifra primitiva. Ciò significa che i linfociti, i quali già trovavansi nel sangue, prontamente scompaiono dal circolo; se ciò non fosse, la linfopenia dovrebbe prodursi con ritardo più o meno grande.

I linfociti sono dunque elementi di passaggio nel sangue, ed escono dal circolo poco dopo esservi entrati. Che cosa avviene di loro? Dove e come terminano?

2° Anche dopo la più completa esclusione dei linfociti, come si verifica in seguito alla splenectomia praticata contemporaneamente alla fistola del dutto toracico, la linfopenia è transitoria: dopo pochi giorni i linfociti ritornano alla cifra normale. Il loro aumento si verifica anche se il dutto toracico aperto continua a gettare liberamente e quando anche non esistono vie di comunicazione supplementare tra il dutto e le vene. Non starò a discutere per quali vie i linfociti tornino ad affluire nel sangue e se ciò accada, come alcuni AA. ammettono ed io accetto, per un passaggio diretto dei linfociti dagli organi linfatici nelle vene; ma questo pronto rialzo nella cifra dei linfociti, questo compenso così rapido e completo della impedita penetrazione dei linfociti nel sangue, sembrano dimostrare l'elevato ufficio a cui tali elementi sono destinati. Quale è questo ufficio? Lascio per ora la domanda senza risposta.

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 10 Dicembre 1903.

Presiede il Prof. G. FANO, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BARGIONI, BANTI, BESSONE, BURCI, CACCIA, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DEL GRECO, FANO, FRANCESCHI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, ORLANDINI, PESTALOZZA, PICCHI, RADAELI, ROSSI, SALAGHI, STORI, TIBERTI.

Prof. E. Burci. — *Cenno di statistica operatoria.*

L'A. crede dover suo, come risposta alla fiducia dimostratagli dai Colleghi della Facoltà medica, di rendere conto dei resultati ottenuti col lavoro operatorio compiuto nella Clinica chirurgica di Firenze dal 15 aprile 1903 (giorno nel quale venne chiamato a dirigerla) al presente giorno (1). L'A. comprende in questa breve relazione statistica anche i casi operati nella Clinica pediatrica chirurgica, della quale ha conservato la direzione.

In meno di otto mesi nella Clinica generale furono eseguite 527 operazioni ed altre 150 vennero compiute, in meno di undici mesi, nella

(1) 10 Dicembre 1903.

Clinica pediatrica, raggiungendosi così in questo breve lasso di tempo il numero complessivo di 677 operazioni.

Ripartendole per regioni, esse rimangono così divise:

Sul capo	46
» collo	27
» torace e tronco	56
sullo e nell'addome	301
sugli organi genito-urinari	88
sugli arti superiori	40
sugli arti inferiori	119
Totale	677

Numerose sono quelle di una certa importanza fra le operazioni sul capo, ma meritano una speciale menzione: una asportazione di voluminoso polipo naso-faringeo; una asportazione di esteso aneurisma cirsoideo del capo previa legatura dei vasi temporali superficiali, sopraorbitari e di altri rami arteriosi e venosi ectasici; una resezione di ganglio di *Gasser*. Dei 46 operati morì soltanto un bambino operato per labbro leporino in seguito a bronco-polmonite quando la ferita operatoria era cicatrizzata.

Le 27 operazioni sul collo furono seguite tutte da guarigione. Meritano di essere ricordate: 8 tiroidectomie, 4 enucleazioni di produzioni cistiche profonde (due igromi e due cisti branchiali), 2 asportazioni di masse linfoadenitiche tubercolari dei gangli cervicali superficiali e profondi, 1 asportazione di un grosso epitelioma bronchiogene avviluppante il fascio vascolo-nervoso principale del collo, 1 resezione di prima costa sopranumeraria, 1 asportazione di un voluminoso linfangioma cistico della regione laterale sinistra in un bambino di 20 giorni.

Dei 55 operati per affezioni del torace e del tronco morirono solo 2 pleurotomizzati, l'uno per prosecuzione ed aggravamento di una bronco-polmonite in corso, l'altro per tubercolosi generalizzata. La pleurotomia fu praticata sempre previa resezione di una costa. Fra gli altri operati sono da ricordarsi: 1 sul quale fu praticato il distacco di estese aderenze cicatriziali fra il braccio ed il torace e fu colmata la perdita di sostanza con plastiche ed innesti alla *Thiersch*, 2 bambini di pochi mesi operati di asportazione di voluminosi linfangiomi della parete laterale del torace e dell'ascella, 18 tumori della mammella, 1 sarcoma voluminoso dello sterno, 1 meningocele sacrale, 1 tumore congenito sacro-coccigeo.

Delle 301 operazioni addominali, 214 furono cure radicali di ernia e precisamente 4 ombelicali e epigastriche, 196 inguinali e 24 crurali. Di questi 214 morirono 3, uno con ferita cicatrizzata senza che alla necroscopia fosse possibile accertare la causa della morte e due vecchi operati

per ernia strozzata, l'uno morì per diarrea infrenabile, l'altro per peritonite generalizzatasi da peritonite erniaria. Fra le altre operazioni sono da ricordare: 1 anoplastica per imperforazione anale ed 1 ano-iliaco per la stessa indicazione trattandosi di un bambino in gravi condizioni generali e con distanza notevole dal cul di sacco intestinale; 12 operazioni radicali di emorroidi; 2 resezioni di retto per cancro; 9 laparotomie, 6 per peritonite tubercolare, 2 per eventrazioni operatorie di vecchia data, e 1 per ferita di coltello con lesioni multiple intestinali e mesenteriali, che furono suturate; 6 gastroenterostomie, 4 per stenosi pilorica benigna, 2 per stenosi maligna; 1 divulsione pilorica, 8 appendicectomie, 1 resezione di cieco, 1 resezione dell'angolo epatico del colon, 1 enteroanastomosi per occlusione intestinale, 3 epatotomie (2 per ascesso, 1 per cisti idatica), 1 colecistectomia.

Di tutti questi operati due soli morirono: un operato di appendicectomia per un ascesso del fegato concomitante; un bambino con occlusione intestinale portato troppo tardi allo spedale, in gravi condizioni per setticemia peritoneale.

Degli 88 operati per malattie degli organi genito-urinari morirono due e cioè un piccolo bambino nel quale fui invitato a tentare una nefrectomia per voluminoso sarcoma del rene, ed un vecchio emiparetico portato d'urgenza per le sofferenze che davagli un voluminoso calcolo vescicale che estrassi dalla via ipogastrica; questi morì per bronco-polmonite. Lasciando da parte le artrotomie, le cure radicali d'idrocele e di varicocele, le castrazioni, ecc., meritano di essere ricordate: 6 cistotomie soprapubiche, 1 nefrotomia per uropionefrosi, 1 nefrectomia, 1 castrazione utero-ovarica dalla via vaginale, 2 isterectomie addominali subtotali per fibromiomi, 1 isteropessia ed ovariectomia unilaterale, 3 ovariectomie per cisti dell'ovaio, 1 asportazione di un cisto-sarcoma ovarico. In tutti questi casi si ebbe guarigione, soltanto in questa ultima avvenne recidiva dopo un certo tempo.

Le 40 operazioni sugli arti superiori ebbero tutte buon resultato. Importante fu un caso di macrodactilia con una massa linfangiomatosa della faccia palmare del pollice e della regione tenar. Diverse furono le operazioni importanti: asportazioni di tumori, amputazioni, resezioni, riduzioni di lussazioni (fra le quali una inveterata della spalla). La più importante operazione di questo gruppo fu una resezione della scapola con svuotamento del cavo ascellare per un voluminoso sarcoma sorto dalla porzione sottospinosa nella fossa sottoscapolare.

Fra i 119 operati sugli artí inferiori si ebbe a contare un solo morto per tubercolosi generalizzata dopo uno svuotamento di calcagno per osteite tubercolare. Delle operazioni meritano più particolare menzione: 6 fra sinoviectomie e resezioni del ginocchio; 5 resezioni tibio-astragaliche; 2 resezioni del piede ed 1 amputazione osteoplastica del *Pirogoff*; 9 svuotamenti d'inguine per masse linfoadenitiche tubercolari; 7 aspor-

tazioni di esostosi osteogenetiche; 17 cure radicali di varici; 9 osteotomie per curve rachitiche; 1 astragalectomia per piede varo; 9 osteotomie per *genu vulgum* e 2 osteoclasie manuali; 1 resezione per callo deforme del perone; 1 plastica tendinea per piede valgo-talo.

Come si vede, la mortalità di fronte ad un lavoro operatorio così importante è minima, la proporzione è di circa 1,6 per cento.

L'A. termina esprimendo la speranza che l'Istituto di Studi Superiori, tenendo conto del materiale copioso ed importante per studi clinici e di patologia, che si raccoglie nella Clinica chirurgica, voglia provvederla di un laboratorio del quale essa difetta, nel qual caso soltanto il personale suo potrà contribuire convenientemente con lavori di chirurgia alla produzione scientifica italiana.

Pelverini. — *Sopra un caso di piede di Madura.*

Presenta una cultura di *streptothrix Madurae*, e preparati microscopici dimostranti lo stesso microrganismo nel tessuto del piede e le alterazioni che esso vi determina. Le culture ed i preparati furono ottenuti da un piede micetomatoso (un pezzo del quale è pure presentato) che apparteneva ad una donna indiana ricoverata in un ospedale di Bombay. Questa donna era malata da più di 2 anni, e le alterazioni erano abbastanza estese, senza che perciò il piede avesse ancora subito deformazioni apparenti. L'esame delle culture fatto dall'O. a Bombay, e ripetuto nel Laboratorio di Patologia generale diretto dal prof. *Lustig*, dimostrò concordemente che il microrganismo quivi sviluppatosi aveva caratteri identici alla *streptothrix Madurae* descritto da *Vincent*. L'O. descrive come il microrganismo invade i tessuti, il suo modo di svilupparsi in conglomerati ed i fenomeni regressivi a cui i filamenti del microrganismo vanno incontro. Nei tessuti le alterazioni principali sono, abbondante infiltrazione leucocitaria, grande abbondanza di vasi di neoformazione, e, caratteristico per il micetoma, un gran numero di ammassi di plasmacellule.

Queste plasmacellule sono quasi tutte alterate, perchè aumentate di volume, come idropiche, pur avendo conservato quasi intatto il loro nucleo. In tutto il tessuto poi vi è tendenza all'idropisia, all'imbibizione. L'O. crede che fra micetoma ed actinomicosi esistano solo dei caratteri di somiglianza, ma che non si possa parlare d'identità fra le due malattie. (Il lavoro originale è pubblicato nel fascicolo VI dello *Sperimentale* dell'anno 1903 a pag. 659).

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 17 Dicembre 1903.

Presiede il Prof. G. FANO, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banti, Burci, Capei M., Caccia, Celoni, Chiarugi, Del Greco, Fano, Levi, Livini, Lugaro, Mya, Orefici, Orlandini, Pacchioni, Picchi, Radaeli, Rossi, Stori.

F. Livini. — *Sovra un caso di notevole riduzione dell' apparecchio tiro-paratiroideo in una donna.*

Riferisco sovra un caso di notevole riduzione dell' apparecchio tiroparatiroideo osservato in una donna, caso che mi sembra di qualche interesse vuoi per la sua rarità, vuoi per le considerazioni alle quali si presta.

Trattasi di una donna già ricoverata nel Manicomio di S. Salvi e della quale il dott. *Camia*, assistente nella Clinica Psichiatrica fiorentina, mi ha gentilmente fornito questi pochi dati anamnestici ch' egli ha potuto raccogliere.

M. A., di anni 71, di Firenze. — Della sua giovinezza si sa soltanto che nulla la donna presentò di anormale dal lato psichico. Maritatasi ebbe due figli, oggi vivi e sani. Dopo un certo tempo dal matrimonio, si cominciò ad avvertire in lei una certa limitazione nella intelligenza che si esagerò leggermente col procedere dell'età, soprattutto dopo che essa si dette ad abusare di bevande alcooliche. Fu anzi soltanto perchè, ubriaca, rendevasi molesta che venne, da vecchia, ricoverata nel Manicomio, non già per il leggerissimo grado di imbecillità da cui era affetta.

Esame obiettivo. — Costituzione generale normale. Adipe piuttosto abbondante. Masse muscolari discretamente sviluppate, in rapporto, s'intende, al sesso ed all' età. Alla necroscopia, eseguita dagli Assistenti della Clinica Psichiatrica, si riscontrò: nell' emisfero cerebrale di destra, una raccolta purulenta nello spazio subdurale: arteriosclerosi diffusa. Nulla di notevole nei visceri toracici ed addominali. Io potei disporre del cadavere soltanto dopo la necroscopia, ed ecco quello che ebbi a riscontrare nel collo.

Tolti i tegumenti ed il pellicciaio, e messi allo scoperto i muscoli sotto-joidei, richiamò l' attenzione il fatto che, al posto della sporgenza determinata normalmente dalla ghiandola tiroide, esisteva una manifesta depressione. Anche alla palpazione non si avvertiva la presenza della tiroide. Messo sull' avviso da questo anormale reperto, incominciai una diligente dissezione della regione. Tagliati e rovesciati in alto ed

in basso i muscoli sterno-joideo, omojoideo e sternotiroideo, si presentò subito il muscolo cricotiroideo, ricoperto solamente da una sottile lamina cellulosa. Dal lato destro nessuna traccia di tiroide o di paratiroidi; nemmeno notavasi la esistenza di grasso od altro che potesse interpretarsi come il vestigio di questi organi atrofizzatisi. Dal lato sinistro, subito al di dietro del muscolo cricotiroideo, stava un corpiciattolo di forma allungata, ovalare, col maggiore asse obliquo in basso e medialmente. Coll'estremo inferiore, più grosso, raggiungeva il primo anello tracheale; coll'estremo superiore il corno inferiore della cartilagine tiroide. Misurava circa un centimetro di lunghezza, e tre millimetri nel punto di maggior larghezza. Per due leggieri strangolamenti il corpiciattolo in discorso veniva risoluto, incompletamente, in tre piccoli lobuli, uno al disopra dell'altro. Il colorito rossastro, l'aspetto della sua superficie davano ragione di pensare che si trattasse di un piccolo lobo tiroideo; e che così fosse in realtà dimostrò l'esame istologico, sul quale aggiungerò più tardi qualche parola. Attorno al lobulo tiroideo trovavasi una piccolissima quantità di grasso. Al disotto ed un po' medialmente ad esso, stava un altro corpicciolo di dimensioni minori. di forma elissoidale, lungo sette millim., largo due, coll'asse maggiore diretto medialmente ed in basso. Riposava sulla superficie laterale del 2° anello della trachea. Presentava il colorito giallo-rossiccio e l'aspetto caratteristico delle paratiroidi, e come paratiroide si dimostrò all'esame istologico.

Nella regione normalmente occupata dalla tiroide e dalle paratiroidi null'altro; cosicchè l'apparecchio tiro-paratiroideo trovavasi ridotto ad un minuscolo lobo tiroideo e ad una sola paratiroide, situati ambedue dal lato sinistro. Insisto sulla mancanza di grasso od altro che potessero rappresentare il residuo di tiroide e paratiroidi preesistenti e atrofizzatesi.

In queste condizioni si rendeva necessario ricercare se, per avventura, non esistessero tiroidi o paratiroidi aberranti. Una accuratissima dissezione venne, all'uopo, praticata in tutta la regione antero-laterale del collo, in basso fin presso l'origine dei grossi vasi, per quanto lo permettevano le condizioni del cadavere. Tutti gli organi che incontrai sui quali poteva cader dubbio se si trattasse di gangli linfatici o invece di tiroidi o paratiroidi aberranti, vennero descritti nei loro caratteri generali, nella loro situazione...., contrassegnati e fissati in soluzione acquosa di formalina al 10 °|₀. L'esame microscopico rivelò trattarsi in ogni caso di gangli linfatici.

Un'altra indagine mi sembrò anche interessante, e cioè quale fosse la disposizione delle arterie che normalmente si distribuiscono all'apparecchio tiro-paratiroideo. Poichè nella necroscopia era stato asportato, col cuore, il tratto prossimale dei grossi vasi, non potei prendere idea su ciò che riguardava le arterie tiroidee inferiori; sono soltanto in grado

di affermare con sicurezza che dal basso non pervenivano, alla regione tiroidea, arterie che potessero interpretarsi come rami tiroidei inferiori. — Mancava a destra la tiroidea superiore; il primo ramo collaterale della carotide esterna era l'a. linguale, dalla quale nasceva la laringea superiore. A sinistra, dal lato, cioè, ove trovavansi il lobetto tiroideo e la paratiroide, esisteva un'a. tiroidea superiore che proveniva dalla carotide esterna immediatamente sopra l'origine; essa era però molto esile, avendo un calibro meno della metà del normale.

Per terminare la descrizione, poche parole ancora sul reperto dell'esame istologico del lobulo tiroideo e della paratiroide. Il primo era costituito da un piccolo numero di vescicole tiroidee, di aspetto normale, ripiene di sostanza colloide e riunite in un gruppo centrale circondato per ogni dove da tessuto adiposo. Quanto alla paratiroide, essa aveva un aspetto normale e mostrava la tipica struttura a cordoni epiteliali solidi.

* * *

Non mi pare dubbio che ci troviamo di fronte ad un caso di riduzione congenita dell'apparecchio tiro-paratiroideo. Stanno, fra l'altro, a dimostrarlo: le peculiarità delle arterie tiroidee ed inoltre la mancanza di tessuto adiposo, tessuto che si suole riscontrare al posto della tiroide allorchè questa ha subito un processo di atrofia, quale si verifica talvolta nella vecchiaia. Ora, casi di questo genere io non trovo registrati nella letteratura, e debbono quindi essere per lo meno estremamente rari.

Oltre che per la sua rarità, il nostro caso è interessante per questo, che dimostra come, con una riduzione estrema dell'apparecchio tiro-paratiroideo, sia possibile la vita fino alla più tarda età senza disturbo, o con disturbi leggieri se con quella riduzione si volesse mettere in rapporto il leggerissimo grado di imbecillità da cui la nostra donna era affetta. Si potrebbe, è vero, osservare che in tali casi havvi una funzione vicariante per parte di altri organi, ad es. della ipofisi, considerando che, per alcuni, tale funzione vicariante è un fatto dimostrato; non tutti però convengono completamente in ciò, e qualcuno anzi nega recisamente il fatto.

Le ricerche che, nel caso da me illustrato, avrei voluto fare in questo senso, mi furono rese impossibili per le condizioni nelle quali il cadavere mi venne consegnato.

Caccia dott. Giuseppe. — *Quattro casi di corpo estraneo (monete) nell'esofago di bambini.* (Con proiezioni di radiografie).

Avendo avuto occasione di osservare nel corso di circa un anno quattro casi di ingestione e permanenza di corpi estranei, costituiti da monete, nell'esofago di bambini, ed essendosi avuta in tutti e quattro

questi casi l'opportunità di confortare le diagnosi con il reperto radioscopico e radiografico, ho di buon grado seguito il consiglio del Professore *Mya* di presentarli ed illustrarli a quest'Accademia.

Il primo di questi casi, che sortì esito letale, è di gran lunga il più interessante. Si trattava di un bambino di 9 anni (B. A. da Bagno di Romagna) il quale due anni prima di quando fu condotto nella Clinica Pediatrica (26 settembre 1902) aveva ingoiato una moneta da 2 soldi. Era stato allora condotto all'ospedale, ove i chirurghi, dopo averlo sottoposto a ripetuti sondaggi, avevano esclusa l'esistenza della moneta in esofago ed avevano rimandato a casa il bambino. La madre che continuò a prestare ad esso molta attenzione, asseriva che la moneta non era mai stata emessa nè dalla bocca nè con le feci. Nei due anni passati dal momento dell'ingestione il bambino non aveva presentato alcun fenomeno saliente, e, se si eccettua un leggero deperimento e un po' di tosse, specialmente quando mangiava, era stato sempre abbastanza bene. Non aveva avuto febbre, nè aveva mai accusato cefalea, e mangiò sempre con appetito e senza difficoltà. Ai primi del settembre 1902, il bambino fu colto improvvisamente, mentre era a letto, da una profusa ematemesi, accompagnata da forte dolore che sembrava fosse localizzato allo stomaco. A questo primo vomito di sangue tennero dietro altre tre ematemesi, sempre cospicue, che ridussero il bambino in gravi condizioni di anemia. E fu precisamente in queste condizioni che venne condotto alla nostra Clinica Pediatrica il 26 settembre dello scorso anno. Si invocò allora di nuovo la presenza della moneta nel tubo digerente per spiegare tali ematemesi, e fu pensato che si trattasse di una forma ulcerativa gastrica dovuta alla permanenza della moneta nello stomaco.

Fu sottoposto il bambino all'esame radioscopico che rivelò la presenza del corpo estraneo nella parte alta del torace, a livello circa della 1ª, 2ª e 3ª articolazione sterno-costale sinistra, vale a dire nel terzo medio dell'esofago. Questo però appariva al sondaggio perfettamente pervio, nè la sonda dava la sensazione di incontrare o scivolare al di sopra di un corpo estraneo.

Si pensò quindi che la moneta da 10 centesimi, con la sua permanenza in esofago, avesse ulcerata la parete esofagea e si fosse spinta lentamente fuori del lume dell'esofago, formandosi come un diverticolo nel quale rimase a lungo senza dare segni evidenti di sè, fino a che per l'erosione di qualche ramo arterioso abbastanza cospicuo, non dette l'improvvisa emissione di sangue che minacciò il bambino fortemente nella vita. Il chirurgo dichiarò il caso inoperabile in causa della sua sede profonda e per l'evidente intimo rapporto con vasi arteriosi importanti, ed il bambino fu ritirato dalla Clinica il 14 novembre 1902; ma dopo un mese circa, colto nuovamente da una abbondantissima emorragia, morì.

Il 2° caso riguarda un bambino di anni 7 (C. G.) che fu condotto

all'ospedale Meyer il 26 luglio 1903 perchè aveva alcune ore prima ingoiato una moneta da un soldo. Aveva accusato al primo momento un forte senso di costrizione all'esofago; ma poi questa sensazione si era notevolmente attenuata, ed il bambino non accusava più che una certa molestia nella deglutizione. La radioscopia e la radiografia, mentre la palpazione esterna e l'esplorazione digitale non fornivano alcun dato, rivelarono la presenza della moneta nella parte alta dell'osofago: col suo polo inferiore essa giungeva a livello delle articolazioni sterno-claviculari. Fu tentata l'estrazione con la sonda di *Gräfe*, ma essa non fu possibile. Solamente con l'introduzione di comuni sonde di vario calibro si riuscì a spingere la moneta nello stomacò, come dimostrò la radioscopia eseguita dopo tali manovre.

Nel 3° caso si trattava di un bambino di 3 anni e mezzo (T. P.) di Montecatini, condotto all'Ospedale Meyer il 4 dicembre 1903. Esso aveva ingoiato 4 giorni prima una moneta d'un soldo: aveva provato subito forte difficoltà di respiro, seguito da vomito ripetuto. Ebbe anche epistassi. I fenomeni però si erano presto attenuati e il bambino presentò in seguito solamente difficoltà nell'ingestione di sostanze solide. L'esplorazione digitale e la palpazione esterna riuscendo negative, fu sottoposto alla radioscopia e alla radiografia, con i quali mezzi si diagnosticò facilmente l'esistenza del soldo in esofago in posizione pressochè identica a quella del caso precedente. Anche in questo 3° caso, come nel 2°, riuscirono infruttuose le manovre di estrazione, e il soldo fu spinto nello stomaco, quindi emesso con le feci.

Il 4° caso riguarda un bambino di 8 anni (L. G.) da Settignano. Venne condotto all'Ospedale Meyer l'11 dicembre 1903 ad ore 16; aveva ingoiato circa 4 ore prima una moneta da un soldo, ed aveva presentato conati di vomito e difficoltà di deglutizione. Anche in questo caso la palpazione esterna non dava alcun risultato. L'esame radioscopico e la radiografia rivelarono la presenza della moneta nella parte mediana del collo, in posizione molto alta. Col suo polo inferiore tale moneta giungeva al margine superiore dello sterno: fu estratta mediante la sonda di *Gräfe*.

L'esposizione di questi casi ci suggerisce alcune considerazioni. Una prima considerazione riguardo la frequenza e la facilità che questi speciali corpi estranei (monete) hanno di soffermarsi nell'esofago. Questo ha, come c'insegna l'anatomia, dei punti nei quali il suo lume è naturalmente più ristretto; ma io credo che oltre a tener conto di queste ristrettezze naturali si debbano considerare lo spasmo riflesso e la speciale conformazione di questi corpi estranei che disponendosi trasversalmente e facendo pressione con i loro bordi sottili contro le pareti dell'esofago, producono con grande facilità fatti edematosi reattivi della mucosa che immobilizzano ed incarcerano la moneta istessa. Questo fatto è sufficientemente provato dalla notevole difficoltà che si in-

contra nella estrazione per le vie naturali, sia per la difficoltà della presa, sia per la resistenza che si prova anche quando la presa sia stata possibile. Da ciò la necessità di un intervento precoce, prima cioè che tali alterazioni abbiano avuto il tempo di formarsi.

Un'altra considerazione è relativa alla sintomatologia in generale non molto accentuata e specialmente poco duratura che simili corpi estranei offrono. Noi abbiamo visto infatti nei nostri quattro casi che ai primi fenomeni, che possono essere anche abbastanza imponenti, tiene dietro di solito una relativa calma, e tutto si limita spesso a fatti poco pronunciati di disfagia. Il dolore può spesso mancare, e se esiste è poco accentuato; così pure dicasi, se si eccettua il primo momento, dei fatti relativi all'apparato respiratorio. Così non si comportano invece in generale gli altri corpi estranei, che se taglienti o pungenti danno come sintomi dominanti il dolore, la disfagia intensa, se voluminosi, fatti di compressione grave sulla trachea con fenomeni imponenti di asfissia.

Questa relativa scarsità di fenomeni presentata dai bambini che hanno ingoiato monete, anche quando queste si sono soffermate in esofago, è di gran danno per i bambini medesimi. I parenti, in fatti, e talvolta anche i medici, visto l'attenuarsi della sintomatologia, si illudono che la moneta sia scivolata nello stomaco e possa poi venire eliminata con le deiezioni. Può invece la moneta permanere in esofago, ulcerarlo e produrre conseguenze gravi. Il 1° caso da me riferito del bambino B. è molto istruttivo a questo riguardo. Esso c' insegna inoltre che nemmeno il sondaggio ci può dare affidamento nell'accertare la non esistenza di una moneta in esofago, poichè può avvenire, come ho già detto, che la mucosa rigonfiandosi ricopra il corpo estraneo e permetta alla sonda di scivolare sopra di esso senza toccarlo.

Da tutto ciò e dal raffronto del primo caso con gli altri tre, risulta chiaramente quanta importanza abbia la radioscopia nei casi di ingestione di monete per stabilire se esse sieno tuttora in esofago o sieno scivolate nello stomaco e per intervenire precocemente, sia con manovre di estrazione, sia, quando queste non sortano l' effetto voluto, con l'esofagotomia esterna. Possiamo con sicurezza affermare che il bambino B. sarebbe stato salvo se si fosse potuto stabilire precocemente con la radioscopia ciò che gli altri mezzi clinici avevano escluso, che cioè la moneta da due soldi si era soffermata in esofago.

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 14 Gennaio 1904.

Presiede il Prof. G. FANO, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANCHI, BANTI, BURCI, BARGIONI, CELONI, CHIARUGI, DADDI, DEL GRECO, GIUNTOLI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MYA, PICCHI, RADAELI, TIBERTI.

C. Baduel comunica anche a nome di **L. Siciliano** alcune indagini cliniche e sperimentali compiute allo scopo di illustrare il *triangolo paravertebrale* di *Grocco.*

Dopo avere ricordato i vari lavori sull'argomento riferisce sulle indagini cliniche fatte in un numero considerevole di ammalati (pleuriti a essudato scarso, abbondante, sieroso purulento, pleuriti saccate, plastiche; polmoniti della base, tumori, ecc....), e sulle ricerche sperimentali, illustrandole con projezioni, eseguite allo scopo di riprodurre nel cadavere, per quanto era possibile, una raccolta pleurica dopo avere immobilizzato il diaframma mediante una iniezione di gelatina nella cavità dell'addome e dopo avere iniettato pure con gelatina al 10 % l'albero circolatorio. Gli esami successivi dimostrarono come tale procedimento avesse portato ottimi risultati allo scopo prefisso. L'esplorazione del cavo pleurico opposto dimostrò lo spostamento del mediastino posteriore, che si avanzava nella cavità pleurica dell'altro lato (più manifesto lo spostamento verso sinistra per raccolta liquida a destra); tali fatti furono all'evidenza confermati da sezioni orizzontali del torace fatte a diverse altezze, che dimostrarono anche essere lo spostamento più accentuato nelle parti più basse del torace in confronto colle parti superiori.

Gli AA. danno del sintomo di *Grocco*, in base ai reperti ottenuti, la seguente spiegazione:

che va invocato lo spostamento della sacca pleurica, che va ad applicarsi al davanti dei corpi vertebrali, potendo più o meno avanzarsi oltre la linea mediana e che spinge innanzi a sè il mediastino posteriore. Ciò, oltre ad essere causa per sè di ottusità, ha altresì una evidente influenza smorzatrice sulle vibrazioni del rachide e delle ultime coste per un certo tratto della regione paravertebrale;

che non va dimenticato nella genesi del sintoma lo spostamento del cuore e che la ottusità, evocata da organi situati così in profondo rispetto alla superficie dove si percuote viene favorita dalla maggiore

compattezza del polmone compresso per questa invasione del mediastino posteriore e del cuore stesso nella cavità toracica sana.

Gli AA. concludono che il *triangolo di Grocco* (ottusità paravertebrale a forma di triangolo dal lato opposto al versamento) è un sintoma clinicamente prezioso nella diagnosi delle raccolte liquide endopleuriche discretamente copiose (specie di destra), che assume una vera importanza diagnostica differenziale nel giudicare tra versamento pleurico e infiltrazione polmonare (polmonite fibrinosa, massiva, tumori) e fra versamento libero e pleurite saccata, pleurite plastica, ecc.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 21 Gennaio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Celoni, Chiarugi, Daddi, Del Greco, Fano, Giuntoli, Guidi, Levi, Livini, Pacchioni, Picchi, Pieragnoli, Radaeli.

Levi dott. Giuseppe. — *Sulla particolare struttura del pancreas in un Lemur.*

Nel corso di una serie di ricerche di citologia comparata di cui mi occupo da qualche tempo, ebbi occasione di esaminare microscopicamente il pancreas di un Lemur (specie?) e fui colpito subito dalla stranissima struttura di quell'organo; esso era quasi esclusivamente (per più di 4/5) costituito da un tessuto il quale presentava tutti i caratteri degli isolotti di *Langerhans;* e di più il tessuto che era interposto fra gl'isolotti non rassomigliava affatto al tessuto secernente zimogeno del pancreas tipico.

Gli isolotti hanno un diametro fra i 120 e 160 μ (ed anche più) e sono tanto numerosi che spesso sono quasi a contatto fra loro; essi sono come negli altri animali costituiti da colonne di cellule, delimitanti degli spazî in cui hanno sede dei vasi capillari.

Le sue cellule hanno forma cilindrica, un discreto volume ($9,5 \times 7 \mu$) ed i limiti fra cellula e cellula sono per lo più abbastanza distinti; le colonne cellulari sono costituite talora da una sola fila di cellule, altre volte da 2 file. Se questi elementi contengono o no granuli di secrezione, il metodo di fissazione da me adoperato non permetteva di deciderlo; e per il momento non dispongo di altro materiale che possa essere trattato con altri metodi.

Il tessuto interposto era per lo più nettamente delimitato dagl'isolotti ed era costituito da tubuli tappezzati da epitelio cubico con citoplasma scarsissimo e poco tingibile in confronto agli elementi degli isolotti; soltanto eccezionalmente riscontrai in 3 o 4 punti (il pancreas fu da me esaminato nella sua totalità) qualche tubulo le cui cellule contenevano granuli di zimogeno.

Lasciando per ora da parte una descrizione più minuta che mi riserbo di dare quando avrò, come spero, a mia disposizione, altro materiale, voglio far rilevare che abbiamo dinanzi a noi due fatti distinti veramente strani: 1° l'enorme sviluppo delle isole del *Langerhans*, 2° la assenza dei caratteri morfologici i quali sono l'indice della funzione zimogenica nei tubuli pancreatici.

Io dubitai che quest'ultimo fatto potesse attribuirsi ad uno stato di riposo della ghiandola; ma i tubuli pancreatici in riposo hanno caratteri ben diversi da quelli da me osservati; e poi è verosimile uno stato di completa inattività funzionale di tutta la ghiandola?

Perciò io mi riserbo qualsiasi giudizio sulla natura di quei tubuli; li ho chiamati tubuli pancreatici soltanto per distinguerli dagli isolotti, ma soltanto ulteriori ricerche potranno dimostrarmi che essi sono veramente tali.

E così l'abnorme sviluppo degli isolotti per me rappresenta per ora un enigma; che si tratti di un fatto patologico credo di poterlo escludere; l'animale era in buone condizioni di salute, inoltre l'assenza di fatti infiammatori e proliferativi (le cariocinesi erano abbastanza rare) mal si conciliano coll'ipotesi di una alterazione patologica.

Resta soltanto da stabilirsi adunque se si tratti di un fatto comune a tutti i Lemuridi, il che avrebbe una importanza non piccola dato il posto importante che le Prosimie occupano nell'albero filogenetico, oppure d'un fatto di variazione individuale.

Giustoli. — *I Sanatorî per i predisposti.* (*Nisi utile est quod facimus stulta est gloria*).

Tutte le umane istituzioni affinchè raggiungano il loro scopo e così riescano benefiche e salutari debbono essere escogitate e messe in atto non solo, ma fa di mestieri che sieno ed escogitate e messe in atto bene e convenientemente come a cosa duratura si addice, giacchè: *nisi bona fundamenta ejeceris quidquid superstrusseris corruet!*

Questi che sono assiomi si debbono aver presenti sempre, ogni qualvolta si tratti di fondare una importante istituzione.

Oggi queste verità mi si affacciano alla mente di fronte alla geniale ed umanitaria concezione del mio ottimo amico e collega dott. Enrico Pieragnoli che fino dal 1899 con un comitato di benemeriti cittadini, fra i quali figurano pure distinti medici e presieduto da una nobile donna la contessa Tozzoni, si affatica l'amico mio a mettere in atto la sua

filantropica idea del Sanatorio per i predisposti. Idea da lui espressa omai alla Società Fiorentina d'Igiene fino dal decembre 1886. Concezione questa che tanto ci richiama quella uscita dalla mente eletta del nostro un tempo consocio prof. Giuseppe Barellai, nome già immortale coi suoi Ospizi Marini.

I Sanatori per i predisposti, ottimo mezzo profilattico contro i danni della tubercolosi, saranno, senza dubbio, una istituzione che potrà gareggiare cogli Ospizi Marini nel dare splendidi resultati in un avvenire e non lontano. Ma affinchè un simile intento sia raggiunto, per quanto gli Ospizi Marini sieno una Istituzione veramente ospitaliera, è d'uopo che le cose vengano condotte come le condusse il prof. Giuseppe Barellai.

Egli disse: *Ab Jove principium* ed in questo caso, egregi Colleghi, il Giove, il Dio supremo foste voi col senno vostro, colla vostra scienza, sentenziando un dì che gli Ospizi Marini avrebbero costituito un fatto della più alta importanza, a fine di debellare la scrofola. E così fu!

In mezzo secolo quasi si potrebbe dire che per l'opera del Barellai e dei suoi proseliti la scrofola abbia presso che esulato da Firenze. Questa è gloria del Barellai ma è anche gloria della Accademia Medico-Fisica, la quale negli Ospizi Marini impresse, col suo autorevole verdetto, il suggello indelebile del genio e della scienza.

Oggi a voi si fa innanzi una nuova Istituzione che, come quella del Barellai, sorge dal nulla e come quella, anela a grandi cose. Crediamo utile e doveroso frattanto esporvi i primi resultati, battendo così la via tracciata dal Barellai pei suoi Ospizi Marini. Queste prove potranno a voi servire come un tempo, i primi esperimenti del Barellai, per formare un giudizio intorno alla nuova Istituzione. Questa Istituzione ha per scopo di prendere il predisposto, ossia il bambino che per fatti ereditari o per speciali impronte somatiche o per convivenza con persone affette da tubercolosi abbia tutte le probabilità di doventare esso pure un tubercoloso e lo conduce in un ambiente sano dove l'aria libera e pura della campagna, una buona alimentazione, gli esercizi fisici bene appropriati, i mezzi terapeutici concorrano insieme a correggere e rinvigorire la sua difettosa e debole costituzione. Con questo mezzo si mira a salvare la nostra povera creatura facendone un cittadino utile ed operoso. Questa nobile e salutare Istituzione omai anche al di là delle Alpi incomincia ad avere devoti cultori e zelanti apostoli.

Io sarò brevissimo per non abusare troppo della vostra benevola attenzione, molto più che a non pochi di voi, quanto sono per dire non giungerà nuovo essendo già i resultati ottenuti nel dominio del pubblico.

Il dott. Pieragnoli nella estate del 1902, assecondando il desiderio del suo comitato dava opera ad istituire alle Piastre (Montagne Pistoiesi) il primo esperimento della Colonia Alpina pei Predisposti. Questo ebbe luogo dal 31 luglio all'11 settembre. Il primo drappello sottoposto alla

prova era costituito da dieci bambini tutti figli di tubercolosi e completamente immuni dalla malattia paterna. Sei di questi erano orfani mentre gli altri quattro avevano il padre o la madre tubercolosi.

Di ciascuno di loro fu al momento dell'ammissione al sanatorio, misurato il peso, l'altezza e la potenzialità dinamometrica tenendone molto conto. I resultati ottenuti alla fine della campagna furono i seguenti; ed io ve li riferisco colle parole stesse del dott. Enrico Pieragnoli.

Resultati ottenuti. - « Soddisfacenti oltremodo e degni di speciale osservazione furono gli ulteriori effetti fisici che si verificarono in questi bambini e che noi costatammo nella seconda visita allo Spedale Meyer al loro ritorno a Firenze ».

Peso. — « Fatta eccezione di tre fanciulli nei quali riscontrammo aumento di peso di soli pochi grammi, in tutti gli altri il peso netto del corpo subì notevole aumento, variante dal minimo di 400 gr. al *maximum* di chilogrammi 1 $^1/_2$.

Apparentemente quest'aumento non sembrerebbe apprezzabile, ma è sempre molto quando si pensi che quei ragazzi facevano vita attivissima ed avevano tutti una debole costituzione congenita, difficile a modificarsi in breve tempo ».

Statura. — « L'insensibile aumento nella statura è resultato quasi costante in tutti gli esperimenti di colonie alpine e ciò si spiega facilmente considerando la breve durata di essi.

Anche nei componenti la Colonia Alpina Vittoria non si verificò aumento di statura ».

Circonferenza toracica. — « L'aumento si ebbe invece grandissimo nella circonferenza toracica, la quale in media crebbe di un centimetro in ogni singolo bambino, raggiungendo in due di loro il *maximum* di 3 cm. ed in due soltanto rimanendo stazionaria.

Questo resultato è per noi particolarmente importante e basta di per sè solo a dimostrarci che in questo esperimento non abbiamo sprecato nè tempo nè denaro. Aumentare la capacità polmonare in bambini predisposti per abito congenito alla tubercolosi è un elemento di profilassi di cui nessuno potrà negare l'efficacia ».

Esame dinamometrico. — « Nè meno favorevoli riuscirono i dati resultanti dall'esame dinamometrico manuale a pressione e alla sola mano destra del bambino. La forza muscolare resultò in tutti notevolmente aumentata ».

Aspetto esterno. — « Nè parlerò degli ottimi resultati, che ognuno poteva facilmente rilevare dallo aspetto esterno delle 10 creaturine, che partite 43 giorni prima pallide e gracili ritornarono ora così colorite e forti da far credere che un vero miracolo si fosse operato nella loro grama costituzione. Anche i villeggianti delle Piastre facevano le meraviglie del miglioramento che giorno per giorno si rendeva più evidente nell'aspetto esterno di quei cari fanciulli.

Conclusioni. — « Eccovi riferiti alla meglio i resultati di questo primo nostro esperimento dei quali possiamo essere pienamente soddisfatti.

Consolidare la istituzione sia ora il nostro pensiero; le basi igieniche e morali di essa sono poste e solidamente poste; ma occorre condurla a quella altezza di vedute e di efficacia alla quale miravamo nel promuoverla.

Il soggiorno in montagna per uno o due mesi è troppo breve perchè si possa totalmente cambiare la gracilità costituzionale e togliere la disposizione ereditaria in un povero bambino, e molti sono i pericoli cui va incontro ritornando troppo presto in famiglia. Certo l'avergli procurato un'ottima cura alpestre sia pure per un mese soltanto, l'avere migliorate le sue condizioni d'igiene e di vitto, vivificato il sangue e rafforzati i muscoli fu opera saggia ed umanitaria e che indubbiamente deve avere diminuito la sua predisposizione alla malattia; ma se tutto questo può essere sufficiente per alcuni può non esserlo egualmente per tutti.

L'intento che noi ci siamo prefissi, voi già lo sapete, è quello di difendere dal contagio e di assistere il fanciullo predisposto per un tempo indeterminato, finchè per le migliorate condizioni organiche e per le mutate condizioni di famiglia non ci sia data ragionevole assicurazione che egli abbia acquistato l'immunità alla malattia.

A ciò ottenere la nostra Colonia deve funzionare tutto l'anno, pronta ad accogliere i nuovi minacciati e a riammettere i vecchi non appena o in questi o nelle loro famiglie siano nuovamente cambiate le condizioni economiche, di ambiente o di salute.

Questo il fine supremo al cui graduale conseguimento consacreremo la nostra energia ».

Con siffatti argomenti e dati precisi io faccio punto o illustri Accademici, richiamando la vostra attenzione benevola affinchè dalle considerazioni e discussioni vostre ne emerga il giusto ed intiero apprezzamento.

Pieragnoli. — Ringrazio il collega dott. Giuntoli della sua comunicazione, colla quale sottopone alla vostra considerazione l'opera del Comitato per un Sanatorio dei bambini predisposti alla tubercolosi.

Il fine di questo Comitato, ve l'ha già detto il dott. Giuntoli, è quello di promuovere la fondazione di un Istituto in campagna onde raccogliervi i bambini sani che convivono con tubercolosi e quelli che hanno ereditato un organismo coi caratteri fisiologici, le attitudini morbose e le funzioni vitali che sono più atte al germogliamento del bacillo di *Koch*.

Quest'Istituto di profilassi antitubercolare si chiami Sanatorio, Casa di salute, Asilo poco importa; noi nel contratto che abbiam fatto con alcuni dei nostri gentili oblatori ci siamo lasciati la più ampia libertà d'azione sul nome da dargli. Poco monta il nome, purchè rimanga lo stesso il fine, quello cioè di proteggere la parte sana della famiglia

del tubercoloso, quella che non è ancor presa dal male, ma che ne è minacciata da vicino e che ne sarebbe presa di certo se ad essa non fosse provveduto. Egualmente di grande importanza si è che il Sanatorio sorga in campagna o in montagna, ad un'aria purissima e che si presti a tutte le cure igieniche necessarie a diminuire e togliere la predisposizione alla tubercolosi a tanti poveri bambini; agli ereditari specialmente, dando al loro corpo quel vigore che gli manca. Noi vogliamo per questi predisposti la luce, lo spazio, il movimento, il vitto che fa loro difetto; vogliamo metterli insomma al sicuro della malattia.

L'idea prima di questa istituzione, anche a questo ha accennato il dott. Giuntoli, fu da me emessa in seno alla Società Fiorentina d'Igiene nel 1886, cioè 17 anni or sono, in una comunicazione che ho l'onore di presentarvi, e nella quale faceva voti perchè nelle grandi città sorgessero presto Istituti speciali pei tubercolosi e per i predisposti alla tubercolosi. (*Contagio e profilassi della tubercolosi polmonare.* Firenze, 1887, pag. 11). Più tardi, nel 1890, in altra mia comunicazione sulle Riforme Ospitaliere in rapporto alla tubercolosi, nel parlare più particolarmente della necessità dei Sanatori speciali pei malati tubercolosi, ritornava ancora sull'argomento delle case profilattiche pei predisposti. (*Profilassi e curabilità della tubercolosi polmonare coi mezzi igienici.* Firenze, 1890, pag. 11).

Finalmente nel 1898 in una mia relazione a stampa sull'andamento sanitario dell'Istituto Demidoff, del quale io sono medico, nel dimostrare la necessità per molti di quei bambini di una Casa di Profilassi in campagna, mi augurava « che l'esempio del Principe Demidoff fosse fecondo di bene sempre nuovo e mirabile e che potesse sorgere un giorno chi apprezzando i fatti da me esposti, raccogliendo la mia idea, animato da un alto spirito di filantropia, la traducesse ad effetto, a decoro del nostro bel paese, a vantaggio di tanti poverelli future vittime d'inesorabile infermità ». (*Relazione e statistica sanitaria del Pio Istituto Demidoff.* Firenze, 1898, pag. 9).

Fu allora che la mia voce trovò eco in molte persone di cuore, fra le quali specialmente la Contessa Tozzoni, e il Senatore Caracciolo di Sarno; ed avendo aderito pienamente al mio concetto anche i due illustri clinici medici del nostro Istituto, il Prof. Grocco e il Prof. Mya, d'accordo con questi, in data 19 gennaio 1900, fu emesso il programma della nuova istituzione.

Data mano a raccogliere danari si giunse a mettere insieme un discreto capitale, ma questo non essendo finora sufficiente alla creazione dell'Istituto da noi vagheggiato, in via d'esperimento, per dare un principio di attuazione al programma del Comitato, nell'estate del 1902 fu istituita la Colonia Alpina Vittoria della quale vi ha già parlato il dott. Giuntoli.

I resultati del 2° esperimento del 1903 saranno noti quanto prima

per mezzo di una speciale relazione, che renderò pubblica non appena ne abbia presa visione il Comitato, intanto sono lieto di potervi dire che essi furono soddisfacentissimi.

Ma l'opera nostra non mira a queste piccole colonie temporanee, le quali hanno certamente un effetto benefico, ma non difendono abbastanza il bambino dal contagio, nè possono produrre quell'efficace miglioramento di condizioni fisiche, che noi vogliamo conseguire e che solo potrà essere ottenuto il giorno in cui il programma del Comitato avrà la sua completa esplicazione; la nostra Colonia deve funzionare tutto l'anno, pronta ad accogliere i nuovi minacciati e a riammettere i vecchi non appena in questi o nelle loro famiglie sieno nuovamente cambiate le condizioni economiche, di ambiente, e di salute.

Così soltanto l'opera potrà riuscire scientifica e corrispondere al fine altissimo cui miravamo nel promuoverla.

Tanto meglio poi se col tempo potremo arrivare a una vera e propria Colonia agricola, la quale certamente meglio di ogni altra cosa varrebbe a farci trionfare.

Inquantochè il concetto che deve guidarci oggi è di dare alla beneficenza una forma che mai non ebbe in passato. Piuttostochè estrinsecarsi in elemosine, le quali umiliano chi le riceve, la pubblica beneficenza deve esplicare le sue risorse col cercare di offrire i mezzi, coi quali rafforzare l'organismo delle crescenti generazioni. Rafforzare fisicamente il bambino, vuol dire metterlo in grado di procacciarsi da adulto con maggior facilità e meno scarso il pane quotidiano; vuol dire fare un passo gigantesco sulla via che deve condurre, in un avvenire più o meno prossimo, a fare sparire il pauperismo.

Questo è l'alto ideale che mi ha guidato nella mia iniziativa e sono molto lieto che la comunicazione del collega dott. Giuntoli mi abbia porto l'occasione di potere esporre, come ho fatto, in questa Sede opportunissima, i concetti a cui s'informarono le mie pubblicazioni dal 1886 al 1898, concetti che servirono poi di base all'opera del Comitato.

Prof. Banti. — Si compiace dei buoni resultati ottenuti e si augura che l'opera del Comitato sia coronata dal migliore successo. Crede però che più facilmente si raggiungerebbe lo scopo, che il Comitato si propone, se in uno sforzo concorde si facesse convergere l'opera di tutte le istituzioni fiorentine che come la Lega contro la tubercolosi, il Comitato per i predisposti, l'opera degli Ospizi marini hanno per iscopo la lotta contro la tubercolosi.

I dottori Giuntoli e Pieragnoli sono perfettamente d'accordo col Prof. Banti nel desiderare un'unione che sarebbe certamente feconda di ottimi resultati.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

[Dall' Istituto d' Igiene della città di Lima].

CAUSE D' ERRORE IN ALCUNE INDAGINI EMATOLOGICHE E NEI RELATIVI APPREZZAMENTI.

(Con due tavole).

Per il Dott. U. BIFFI.

Per il considerevolissimo sviluppo degli studi ematologici e citologici negli ultimi tempi e per le frequenti importantissime applicazioni che di essi si sono fatte alla diagnostica clinica, questo genere di ricerche è entrato a far parte del corredo di cognizioni scientifiche di ogni medico pratico. A ciò contribuisce senza dubbio anche la relativa facilità dei metodi di indagine e il tempo limitato che queste spesso richiedono. I trattati di tecnica ematologica, di microscopia clinica, di diagnostica clinica in generale menzionano opportunamente varie cause d'errore da cui è necessario guardarsi nelle diverse ricerche sul sangue, ma non accennano ad alcune altre che una lunga pratica di laboratorio e la lettura di recenti pubblicazioni mi hanno dimostrato essere di qualche importanza. Su queste ultime intendo chiamare l'attenzione degli studiosi.

I. — La colorazione vitale del sangue — Il corpuscolo bleu — I pseudoematozoari endoglobulari.

Il metodo della colorazione vitale del sangue proposto da *Ehrlich*, filiazione diretta della colorazione vitale del sistema nervoso, ha già dato nelle mani di parecchi autori

(*Schultze*, *Arnold*, *Ascoli*, *Levaditi* [1] ecc.) risultati soddisfacenti e, quantunque recente, ha già assunto un posto principale nella tecnica ematologica. Vediamo come *Courmont* e *Montagard* lo descrivono nella loro interessante monografia « *Les leucocytes* [2] »:

« Le sostanze coloranti più impiegate » dicono questi autori « sono il rosso neutro di *Grübler*, il bleu di metilene e il *brilliantcresylblau* di *Mülheim*. Il procedimento raccomandato da *Levaditi* è il seguente: Si fa una soluzione debole di *brilliantcresylblau* nell'alcool assoluto. Si stende su un portaoggetti uno strato della soluzione e si lascia disseccare; poi si distende su questo portaoggetti la goccia di sangue, si copre col coprioggetti e si luta il preparato con vaselina. I globuli rossi appaiono mobili nel liquido e di color giallo pallido; le granulazioni eosinofile, poco colorate, sono rifrangenti. Il nucleo delle *mastzellen* è bluastro, le granulazioni sono rotonde, irregolari, rosso-violette. Sono apprezzabili i movimenti ameboidi.

« Le preparazioni si conservano per molte ore. Queste colorazioni riescono difficilmente; raramente noi abbiamo ottenuto imagini ben nette.

« *Rosin* e *Bibergeil* hanno adoperato spesso il bleu di metilene. Non è indispensabile servirsi di soluzioni alcooliche; però queste hanno sulle soluzioni acquose il vantaggio di lasciarsi distendere più facilmente in strato uniforme. La colorazione vitale col *bleu* si fa allo stesso modo che col *cresylbleu*; bisogna distendere rapidamente il sangue sul portaoggetti già colorato. Le granulazioni delle *mastzellen* si colorano bene in violetto, i nuclei in azzurro pallido; i linfociti appaiono netti con nucleoli evidenti. Noi preferiamo questo metodo al precedente. Il rosso neutro è sopratutto un eccellente colorante differenziale degli acidi e delle basi. I tessuti basici si colorano in giallo, gli acidi in rosso. La colorazione dei nuclei dei polinucleari è lentissima; richiede 24 ore e più; i protoplasmi sono aranciati, le granulazioni basofile bruno-cioccolata ».

Io mi sono potuto convincere che queste colorazioni vitali, interessantissime e raccomandabili sotto vari punti di vista, presentano alcuni dettagli di interpretazione piuttosto scabrosa e mi ha meravigliato il vedere che non vi si ac-

[1] C. Levaditi, *Le leucocite et ses granulations*. (Paris, Naud, 1902, pag. 41).

[2] J. Courmont et V. Montagard, *Les leucocytes*. (Paris, Masson, 1902, pag. 11).

cenna affatto nei lavori sull' argomento (in quelli almeno che io mi sono potuto procurare) e specialmente nelle due recentissime e belle monografie sui globuli bianchi pubblicate da *Levaditi* [1] e da *Courmont* e *Montagard* [2].

Se si pensa che nella colorazione vitale si prosegue l' esame del sangue non fissato per parecchie ore, è naturale dimandarsi se durante questo tempo il sangue sottratto al torrente circolatorio non subisca alterazioni notevoli, quali siano e come si possano apprezzare e distinguere da ciò che è normale. L' esperienza mi ha insegnato infatti che i cambiamenti sono profondi, specie per ciò che riguarda i leucociti e gli elementi contenuti nel loro protoplasma, cosicchè il quadro istologico va a poco a poco modificandosi. Credo dunque che valga la pena di soffermarsi alquanto su queste trasformazioni.

Comincerò dal descrivere la tecnica di cui mi sono servito nella colorazione vitale, tecnica che raccomando vivamente, sopratutto per la costanza dei risultati.

Si prende un pezzo di carta da filtro fina, di forma quadrangolare e lo si piega e ripiega fino a ridurlo a una specie di libretto quadrato di 2 a 3 cm. di lato e 4 a 5 mm. di spessore. Si bagna poi la costola liscia di questo libretto con due o tre gocce di bleu di metilene boracico preparato secondo la formula di *Gosio* [3]. Si lascia che il liquido imbeva bene la carta eppoi, afferrando il libretto per la parte bianca, si striscia rapidamente e senza premere la costola colorata sulla superficie di alcuni vetrini coprioggetti grandi, quadrati, perfettamente tersi, distesi su di un foglio di carta bianca liscia. Naturalmente in questa operazione bisogna tener immobile il coprioggetti che si vuol colorare premendo con un oggetto qualsiasi uno dei suoi angoli sul piano sottostante. I vetrini rimangono con questo procedimento leggerissimamente

---

[1] LEVADITI, loc. cit.

[2] Loc. cit.

[3] Il bleu boracico di *Gosio* (B. GOSIO, *La malaria in Grosseto nel 1899*. Policlinico, maggio 1900) che sostituisce con vantaggio quello di *Monson*, ha la composizione seguente:

Bleu di metilene (*medicinalblau di Höchst*)	gr. 3
Borace.	» 5
Acqua distillata	cmc. 100

Le soluzioni vecchie o tenute alcuni giorni in termostato a 37° C. colorano meglio.

e uniformemente colorati in azzurro-violetto. La colorazione deve però essere tanto lieve che solo si noti quando si guarda il vetrino sopra un fondo bianco.

Per praticare la colorazione vitale si fa aderire la piccola goccia di sangue prelevata colle note cautele al centro del vetrino colorato e si schiaccia immediatamente contro altro vetrino uguale, però incoloro, disponendo i due coprioggetti cogli angoli incrociati, come si sogliono disporre per poterli separare comodamente per strisciamento secondo la nota tecnica di *Ehrlich.*

Per osservare al microscopio il sottile strato di sangue rimasto fra i due vetrini, si fanno aderire per mezzo di una piccola goccia di olio di cedro e un portaoggetti. Negli intervalli fra le diverse osservazioni si conserva il preparato in una camera umida ben satura di vapor acqueo. In queste condizioni il sangue si presta all'esame per lungo tempo (10 giorni e più). Quando la colorazione è giunta al punto voluto, si possono separare rapidamente per strisciamento i due coprioggetti, seccare lo straterello di sangue per agitazione dei vetrini all'aria e montare direttamente in balsamo oppure sottoporre il preparato secco ad ulteriore trattamento.

Esaminando preparazioni di sangue normale allestite colla tecnica indicata, si osserva un quadro microscopico che va cambiando nello spazio di alcune ore. I cambiamenti sostanzialmente simili in sangui di distinta provenienza, possono però succedersi con maggiore o minore rapidità. Per ciò che riguarda il sangue umano sono di regola più lenti nel normale che nel patologico.

Come tipo di queste trasformazioni descriverò nelle loro fasi principali quelle che si sogliono vedere nel sangue umano normale.

Alcuni minuti dopo di aver allestito il preparato notasi una leggera colorazione azzurra dei granuli neutrofili dei leucociti e un contorno azzurro-violaceo dei granuli eosinofili. Le piastrine sono colorate in azzurro chiaro, si presentano quasi sempre aggruppate e contengono granulazioni oscure, violacee. I nuclei dei leucociti sono incolori ed i globuli rossi del colore giallastro normale. Qualche raro mononucleare può presentarsi con colorazione azzurro-violacea intensa del nucleo. Le granulazioni leucocitarie basofile sono tinte in azzurro intenso (fig. 1).

Dopo circa un' ora la colorazione di tutti gli elementi menzionati sopra si è accentuata. Di più si nota che qualche globulo rosso (fig. 2, c.) ha assunto una tinta verdastra, che alcuni pochi granuli di qualche leucocito eosinofilo hanno preso un colore azzurro-violetto intenso mentre gli altri sono colorati in viola chiarissimo con contorno più oscuro. I granuli neutrofili sono per la maggior parte colorati in azzurro spiccato, e in rari globuli bianchi si possono notare fra di essi piccole granulazioni rotondeggianti di un colore azzurro-violetto cupo (fig. 2).

Dopo 3 a 6 ore si osservano i cambiamenti seguenti: i granuli di colore azzurro-violetto cupo a cui abbiamo accennato ultimamente sono aumentati di numero ed alcuni anche di volume; quasi tutti i leucociti neutrofili ne contengono nel loro protoplasma. Più raramente si presentano negli eosinofili; la forma di questi granuli è rotondeggiante, il colore varia dall'azzurro al violetto e rosso-violetto. Generalmente i più grandi sono più spiccatamente metacromatici: questi hanno più l'aspetto di gocce che di granuli. Alcuni leucociti neutrofili si sono rigonfiati assumendo contorno circolare; in essi si vedono le granulazioni neutrofile muoversi con vivacissimo movimento browniano attorno alle granulazioni metacromatiche immobili. In questi globuli bianchi (fig. 3, d) generalmente le granulazioni neutrofile hanno perduto il loro colore azzurro e il nucleo si presenta vescicolare. Spicca evidentissimo il nucleolo dei linfociti e, in casi patologici, dei mielociti. Spesso è assai marcata la rete di fibrina, i cui punti nodali sono formati da ammassi granulari o, più raramente, da leucociti. Alcuni globuli rossi hanno assunto una colorazione azzurra intensa, uniforme; spesso questi eritrociti colorati sono disposti a gruppi ed il loro numero è variabilissimo in preparazioni di diversi sangui normali o patologici ed anche in distinti preparati di uno stesso sangue (fig. 3).

Trascorse 12 a 24 ore, gli elementi azzurro-violetti contenuti nel protoplasma dei leucociti neutrofili sono per la maggior parte grandi, rotondi, in forma di gocciole colorate;

nei leucociti disfatti si vedono sparsi a sciame intorno al nucleo, misti alle granulazioni neutrofile incolore o bluastre. I varii segmenti del nucleo dei leucociti polinucleari sono nella maggior parte dei casi trasformati in vescicole piccole, incolore al centro, con masse azzurro-violette scure addossate alla parte interna della membrana nucleare. A volte il nucleo presenta una colorazione azzurro-violetta diffusa e la membrana nucleare è ondulata. In vari mononucleari si nota colorazione intensa del nucleo. I globuli rossi tinti in azzurro sono abbastanza numerosi e spesso riuniti in gruppi. Notevole è il fatto, sul quale ritorneremo in seguito, che gli eritrociti cianofili non sono sempre gli stessi visti nelle osservazioni precedenti del medesimo preparato. Globuli rossi colorati in bleu due o tre ore dopo di aver allestito il preparato possono dopo nove o dieci ore essere completamente incolori e globuli incolori ad una prima osservazione possono riscontrarsi colorati in una seconda. La durata della colorazione bleu è distinta per diversi globuli. Non ho notato però mai la ricolorazione di uno stesso globulo rosso.

Dopo 3 a 5 giorni di soggiorno in camera umida del sangue colorato, la maggior parte dei leucociti è rappresentata da detriti granulari bluastri o incolori sparsi attorno ad un nucleo vescicolare o a frammenti di esso. I granuli e le gocciole azzurro-violette sono scarse. Dei globuli rossi nessuno ha conservato la colorazione azzurra; molti hanno perduto la loro emoglobina, si sono rigonfiati e deformati.

Le trasformazioni del sangue umano normale e patologico che ho descritto per sommi capi e che sempre si osservano durante la colorazione vitale col bleu di metilene boracico, si verificano in modo analogo anche nel sangue di molti animali. Io ho sperimentato con quello di bue, di pecora, di lama, di cavia, di piccione e di tartaruga.

Il sangue dei mammiferi compreso il lama (fig. 7) si comporta presso a poco come quello dell'uomo; nel piccione e nella tartaruga invece si notano differenze spiccate per ciò che riguarda i globuli rossi. Non si osserva mai la colorazione totale in azzurro degli eritrociti; il nucleo si colora in azzurro-

violetto, però il protoplasma emoglobinico rimane sempre incoloro.

Un'altra particolarità degna di nota nella colorazione vitale delle emazie nucleate è la seguente: già dopo pochi minuti quando ancora non è completa la colorazione di tutti i nuclei dei globuli rossi, si osserva ai due poli di ciascuno dei nuclei stessi, più spiccatamente in quelli il cui nucleo non si è colorato, una o più granulazioni piccole, irregolari, colorate in azzurro (fig. 8). Queste granulazioni possono essere aderenti alla parte esterna della membrana nucleare anche in altri punti di essa che non siano i poli del nucleo e, in alcuni casi, si riscontrano libere nel protoplasma emoglobinico. Allora l'aspetto dei globuli che contengono questi corpuscoli è molto simile a quello rappresentato da *Laveran* nelle figure annesse alla sua recente comunicazione sui pseudoematozoari endoglobulari [1]. Ulteriori ricerche dimostreranno se si tratta delle stesse formazioni. *Laveran* descrive i pseudoematozoari nel sangue dei cheloni e dice di non averli mai potuti riscontrare nel sangue degli uccelli. Evidentemente coi metodi di preparazione da lui usati non ha potuto vedere le granulazioni a cui alludo io e che si riscontrano costantemente in tutti o quasi tutti i globuli; altrimenti (dato anche che non corrispondano a quelle che egli chiama pseudoematozoari) vi avrebbe ad ogni modo fatto accenno. Nel caso poi si tratti degli stessi elementi, le osservazioni mie servirebbero a rafforzare l'ipotesi emessa da *Laveran* che tali corpuscoli rappresentino particelle del nucleo in via di eliminazione.

Ritornando ora alle trasformazioni descritte sopra, che si presentano nel sangue umano durante la colorazione vitale al bleu di metilene boracico, ci fermeremo a parlare separatamente delle più importanti.

Riguardo ai granuli azzurro-violetti di diversa dimensione che appaiono nel protoplasma dei globuli bianchi, spe-

---

[1] M. A. Laveran, *Pseudo-hématozoaires endo-globulaires*. (Comptes rendus de la soc. de biol., 1903, n. 14, pag. 504).

cialmente in quelli detti da *Ehrlich* neutrofili, e che vanno aumentando di volume fino a trasformarsi in gocciole colorate intensamente in violaceo, credo che siano costituiti essenzialmente dalla sostanza cromatica del nucleo in via di disfacimento e di eliminazione; credo in altre parole che si tratti di un fenomeno di cromatolisi e fondo la mia convinzione nei fatti seguenti. I granuli che chiamerò *granuli sarcodici* (perchè li ritengo della stessa natura delle cosiddette gocciole o essudati sarcodici studiati da vari autori in altri casi ([1])), appaiono quando la vitalità del leucocito diminuisce e vanno crescendo di numero e di volume a misura che questo si avvicina alla morte completa, come si può constatare per mezzo di preparati di controllo a fresco o fissati nel liquido di *Flemming* in tempi diversi. Il colore di questi granuli è quello appunto che assume la cromatina col bleu di metilene boracico. Di più quando il protoplasma del globulo bianco contiene gran numero di queste granulazioni, il suo nucleo fissato non si colora più o si colora debolmente e diffusamente senza mostrare la rete di cromatina (picnosi). E noi vediamo del resto che dopo 24-48 ore di colorazione vitale la maggior parte dei leucociti che sono pieni di granulazioni metacromatiche non presentano colorazione della parte interna del nucleo; questo fatto che a prima vista ci si sente disposti a interpretare come la manifestazione di una vitalità di molto superiore a quella che è stata ripetutamente studiata e valutata, dipende in realtà da ciò che la cromatina è uscita in gran parte attraverso la membrana nucleare. Per quanto si prolunghi l' osservazione, non si vedrà mai una colorazione netta di questi nuclei. Un'ultima ragione infine che mi fa ritenere dovuti a disfacimento del nucleo i granuli sarcodici consiste nella grande rassomiglianza che si nota fra essi e quelli che *Jolly* ([2]) studiò nei globuli bianchi della linfa peritoneale dell' axolato.

Osserverò qui ancora che la temperatura di 37° C. non

([1]) Vedasi Duval, *Istologia*, traduz. italiana, 1899, pag. 44 e 552.

([2]) J. Jolly, *Sang et hématopoiése*. Nel *Trattato di istologia patologica* di Cornil e Ramvier. Paris, 1902, vol. 2, pag. 541.

sembra esercitare nessuna influenza sulla forma di questi granuli e sulla rapidità con cui si presentano e che in preparati di sangue non colorati, tenuti in camera umida, si vedono pure le granulazioni di cui ci occupiamo quando hanno raggiunto notevole dimensione. Allora appaiono come globuletti chiari dall' aspetto e rifrangenza di piccole gocce di mielina. Però riesce assai difficile colorare questi elementi dopo che si sono formati ed è poi addirittura impossibile ottenere preparati come quelli descritti sopra.

Giova ripetere che nel sangue umano patologico, specie in casi di abbondante leucocitosi, si possono presentare i granuli sarcodici molto più rapidamente che nel sangue normale. Non so se il fenomeno, in circostanze speciali, possa presentarsi anche *intra vitam*, nel sangue circolante; ma non mi sembra improbabile. Credo che sarebbe interessante studiare sotto questo punto di vista gli elementi morfologici di essudati e trasudati e, sopratutto, il sangue leucemico, nei leucociti del quale già molte volte furono messe in evidenza da vari autori granulazioni eterocromatiche (1).

Nella pratica conviene sempre tener conto di queste modificazioni che subiscono tanto facilmente i globuli bianchi nei preparati a fresco, specialmente quando ci si serve della colorazione vitale del sangue; altrimenti si potrebbe essere indotti in gravissimi errori. Come ho detto sopra, le granulazioni di cromatina sono da principio piccolissime e mescolate alle altre granulazioni leucocitarie, cosicchè nel senso stretto e letterale della parola si può dire che tutti o quasi tutti i leucociti polinucleari in preparati freschi di sangue contengono dopo certo tempo nel loro protoplasma granulazioni basofile, ciò che potrebbe condurre un osservatore superficiale a far ammettere la presenza di granulazioni eterocromatiche come un fatto molto più frequente di quanto non

(1) È noto che gli ematologi moderni chiamano « *granulazioni eterocromatiche* » quelle granulazioni che si trovano nel protoplasma leucocitario insieme a granuli eosinofili, a neutrofili o a granuli di *mastzellen* (basofili metacromatici) pur differendo dalla qualità di granuli normali con cui sono mischiati per il modo di colorarsi o per le loro reazioni istochimiche.

lo sia in realtà. In alcuni casi si potrebbero confondere queste granulazioni anche con parassiti contenuti nel globulo bianco.

Per quanto riguarda gli eritrociti che assumono la colorazione azzurra, si sapeva già da qualche tempo, specialmente per i lavori di *Poggi*, che nel sangue di anemici ed eccezionalmente nel sano esistono globuli rossi che possedono grande affinità per il bleu di metilene. Quantunque la tecnica usata da me sia differente da quella usata da *Poggi*, credo impossibile negare un nesso fra le mie osservazioni e le sue e forse ciò che ho osservato io può darci la ragione del disaccordo fra lo stesso *Poggi* e *Riva* che si è pure occupato ripetutamente di questo argomento. Il *Poggi* (1) afferma che i globuli cianofili possono comparire e scomparire dal sangue dello stesso individuo nel corso della giornata e attribuisce in parte queste oscillazioni alla grande labilità dell'emazia colorabile. Il *Riva* (2) afferma pure che colorazioni dello stesso sangue, fatte nelle diverse ore del giorno possono dare risultato diverso; però non può convenire sulla labilità dell'elemento cianofilo, per averlo riscontrato intatto in mestrui poco adatti alla conservazione delle emazie. Ciò che risulta chiaro dal complesso di queste osservazioni è che i globuli cianofili si presentano nel sangue con grande irregolarità. Ora questa irregolarità potrebbe trovare la sua spiegazione nel fatto osservato da me che i globuli rossi coloratisi col bleu di metilene perdono spesso dopo un tempo più o meno lungo la loro colorazione. Labile sarebbe dunque la colorazione, non il globulo. Stando così le cose, sembra difficile poter dare valore semiologico alla quantità di globuli colorabili presenti in un dato sangue. In tutti i modi sarà sempre assai prudente attenersi a variazioni considerevolissime dalla norma e fare agire sempre una stessa soluzione di bleu di metilene per un tempo esattamente determinato.

Come ho detto, i preparati colorati col metodo descritto

---

(1) Poggi, *Sul corpuscolo bleu.* (Rif. med., 1900, pag. 549).
(2) Riva, Rif. med., 1900, vol. II, pag. 187 e vol. III, pag. 621.

possono venir fissati in un momento qualsiasi della colorazione vitale. Si separano per strisciamento i due coprioggetti, si seccano rapidamente all'aria, agitandoli, e si montano in balsamo. Questo è il metodo migliore per fissare i globuli rossi tinti in azzurro col bleu di metilene. Invece del balsamo semplice si può impiegare il balsamo iodato (vedi appresso) oppure servirsi di uno qualsiasi dei molti metodi proposti per la fissazione del bleu di metilene nelle colorazioni del sistema nervoso (1). È bene però osservare, che le granulazioni sarcodiche dei globuli bianchi raramente risultano ben evidenti nei preparati a secco; quasi sempre perdono la loro forma sferica per assumere un aspetto poliedrico o quello di granuli o strie nerastre irregolari.

II. — **Granulazioni eosinofile e pseudo-eosinofile dei leucociti.**

In quasi tutti i numerosissimi lavori sulla eosinofilia generale o locale si parla di granulazioni eosinofile senza por mente alla grandezza delle granulazioni nè al tono di colore che queste prendono coll'eosina. Nella maggior parte dei casi nemmeno si fa menzione della tecnica. Ciò conduce inevitabilmente ad accumulare nella letteratura medica dati inesatti e non comparabili fra di loro. Infatti in preparati allestiti collo stesso materiale, la percentuale dei leucociti a granuli tinti in rosso coll'eosina può variare secondo il metodo di fissazione, di colorazione, secondo la provenienza dei colori adoperati e infine secondo la concentrazione delle soluzioni coloranti.

Nello studio della eosinofilia si tratta sopratutto di ricerche quantitative, di stabilire cioè il rapporto fra le cellule eosinofile e quelle che non lo sono. Ora come saranno comparabili questi dati se alcuni hanno considerato come eo-

(1) Vedasi il Manuale di Lee und Mayer, *Grundzuge der mikroskopischen Technik*. Berlin, 1901, pag. 204-207.

sinofile cellule che altri hanno posto in distinta categoria? Ammessa la classificazione fatta da *Ehrlich* dei leucociti e il differente significato fisiologico e patologico dato alle diverse categorie di globuli bianchi ed essendosi constatato d'altra parte che in date condizioni speciali di preparazione, globuli di diversa categoria possono presentarsi con granulazioni eosinofile, che valore si può dare alle ricerche relative? Che esprimono le cifre? Di quale categoria sono i leucociti aumentati e quale è quindi il significato che conviene dare al fatto?

Vediamo che cosa s'intende generalmente per « granuli eosinofili ».

Bizzozero [1] definisce i leucociti eosinofili come « *leucociti grosso-granulari che si colorano coi colori acidi* ».

Duval [2] parlando dei globuli bianchi eosinofili dice: « *essi racchiudono grosse granulazioni che li riempiono più o meno completamente; queste granulazioni rifrangenti hanno questo carattere speciale che non si colorano che coi colori acidi di anilina e che sono tinte in modo intenso speciale coll'eosina da cui il nome di cellule eosinofile* ».

Jaksch dice che i leucociti eosinofili « *mostrano granulazioni grossolane, rotondeggianti che si colorano intensamente coi colori acidi* ».

La stessa definizione danno *Bettmann* [3], *Levaditi* [4], *Jolly* [5], e tutti o quasi tutti gli altri trattatisti, ciò che vuol dire che generalmente si intende per « *cellule eosinofile* » quelle che contengono le granulazioni *A* di *Ehrlich*. Il concetto di granulo eosinofilo o granulo *A*, dal punto di vista morfologico e del comportamento di fronte alle sostanze coloranti è il seguente: granulo grosso, fortemente rifrangente, rotondo o leggermente allungato che presenta forte affinità per i colori acidi e che si

---

[1] G. Bizzozero, *Microscopia clinica*. Vallardi, 1894, pag. 53.
[2] Loc. cit., pag. 557.
[3] S. Bettmann, *Die praktische Bedeutung der eosinophilen Zellen*. Leipzig, 1900, pag. 2.
[4] Loc. cit.
[5] Loc. cit.

colora coll'eosina in un miscuglio di questa sostanza colorante e di indulina.

Altri caratteri differenziali riguardano il grado di solubilità [1], ma questi non interessano nel caso nostro.

Però non tutti gli osservatori che si sono occupati di queste granulazioni hanno seguito il concetto citato sopra, come appare evidente dal contesto dei loro lavori che sarebbe lunghissimo ed inopportuno analizzare qui. La grande maggioranza colora i suoi preparati con eosina e bleu di metilene e chiama eosinofili tutti i globuli che presentano nel protoplasma granulazioni colorate in rosso, senza occuparsi affatto della forma e grandezza delle granulazioni.

Del resto alcuni pochi trattatisti autorizzano a ciò colla descrizione che danno dei leucociti eosinofili. Il *Lustig* [2], per esempio, descrive le cellule eosinofile nel modo seguente: « *Le cellule eosinofile hanno varia struttura e volume. Il nucleo è per lo più polimorfo. Hanno in comune la proprietà di contenere nel loro corpo cellulare granuli di varia dimensione che si colorano coi colori acidi (eosina)* ».

E *Klemperer* [3] parlando delle cellule eosinofile dello sputo degli asmatici dice: « *sono cellule grandi con granulazioni assai piccole che con eosina si colorano in rosso splendente* », mentre poi definisce in altra parte dello stesso manuale [4] i leucociti eosinofili tipici come « *globuli grandi, rotondeggianti, nucleati, caratterizzati dalle granulazioni grossolane e splendenti del loro protoplasma* ».

Alcuni osservatori sono stati colpiti, nello studio della eosinofilia, da forme insolite, non caratteristiche di leucociti eosinofili. Citerò come esempio un lavoro recentissimo.

Sacquépée [5], che si è occupato ripetutamente di ricerche sulla formula emoleucocitaria, dice a proposito degli eosino-

---

(1) Vedasi Levaditi, loc. cit., pag. 87.

(2) A. Lustig, *Patologia generale*. Milano, 1902, vol. I, pag. 521.

(3) G. Klemperer, *Grundriss der Klinischen Diagnostik*. Berlin, 1902, pag. 181.

(4) Loc. cit., pag. 217.

(5) E. Sacquépée, Arch. de méd. exp., 1902, n. 1, pag. 106.

fili che ha riscontrato nel sangue di scarlattinosi: « *gli eosinofili, provvisti normalmente di due masse nucleari e di grosse granulazioni, presentano alcune volte un solo nucleo non lobato e più frequentemente un nucleo trilobato; in casi eccezionali le loro granulazioni sono piccolissime e si avvicinano molto a quelle dei pseudo-eosinofili polinucleari del sangue del coniglio* ».

E senz'altro include questi leucociti nel numero degli eosinofili. La differenza, piccola in questo caso, può essere in altri molto maggiore. Io ho osservato, per esempio, studiando la formola leucocitaria nella malattia conosciuta come « *Verruga* peruana o malattia di *Carrion* », che i leucociti a piccoli granuli eosinofili in preparazioni colorate col metodo di *Romanowski-Ziemann* o con quello di *Willebrand*, possono raggiungere la cifra di 15-20 % di tutti i leucociti.

Siccome nei lavori sulla eosinofilia non si fa menzione a parte di questi leucociti a piccoli granuli, siamo autorizzati a credere che la maggioranza degli autori li include tra gli eosinofili veri.

Vediamo frattanto quali sono le granulazioni che nel sangue o nelle raccolte leucocitarie possono tingersi coll'eosina come le vere eosinofile di *Ehrlich*.

Esse sono sopratutto le granulazioni pseudo-eosinofile e le neutrofile di *Ehrlich*. Più generalmente: tutte le granulazioni, eccetto le basofile, possono in circostanze speciali tingersi coll'eosina.

Le granulazioni pseudo-eosinofile (*Ehrlich*) si trovano comunemente nel midollo osseo dell'uomo e in alcune condizioni patologiche (leucemia mielogena) possono riscontrarsi nel sangue circolante. Differiscono dalle vere eosinofile per essere generalmente più piccole, meno rifrangenti e sopratutto perchè, quantunque si colorino in rosso coll'eosina in assenza di altra sostanza colorante acida, si colorano però in nero con un miscuglio glicerinato di eosina e indulina. Differiscono dalle neutrofile per le proprietà di colorazione e per essere meno solubili nell'acqua e negli acidi diluiti. Queste granulazioni pseudo-eosinofile, relativamente scarse nell'uomo, sono diffusissime nel sangue e nel midollo osseo del coniglio

e della cavia dove rappresentano i granuli neutrofili del sangue umano.

I granuli pseudo-eosinofili possono essere scambiati coi veri eosinofili; però l'errore non è di grande importanza per ciò che riguarda il sangue umano, perchè generalmente sono rari e perchè spesso sono misti a veri granuli eosinofili nello stesso leucocito.

Causa d'errore molto più frequente è data, a mio avviso, dalla colorazione con eosina dei granuli neutrofili. L'osservazione che i granuli neutrofili di *Ehrlich* possono colorarsi con eosina non è nuova. Traduco letteralmente dal *Bettmann* (1):

« *Si osserva la colorazione per mezzo di eosina dei granuli neutrofili quando si fissino i preparati soltanto per mezzo del disseccamento. Se, per esempio, si distende sputo sopra un portaoggetti e si lascia seccare il preparato all' aria prima di portarlo nella soluzione di eosina, in quasi tutti i leucociti si osservano granulazioni piccole, colorate in rosso* ».

E più sotto:

« *Nel sangue di sani o di malati in analoghe preparazioni si constata lo stesso fatto; qui si può senza difficoltà constatare in preparazioni parallele che le piccole granulazioni che per il semplice disseccamento appaiono come eosinofile, dopo sufficiente fissazione al calore si mostrano neutrofile. Ciò non riesce sempre quando si tratta di pus; in esso alcune volte non si trovano più granulazioni neutrofile dopo forte fissazione al calore. Già* Janowski *ha dimostrato che, per esempio, nel pus stagnante possono sparire i granuli neutrofili; io penso che in simili circostanze essi passano per uno stadio intermedio nel quale acquistano una maggiore affinità per la eosina* ».

Jolly (2) a proposito dei neutrofili così si esprime: « *Il protoplasma di questi leucociti contiene fini granulazioni che si colorano colle sostanze neutre di* Ehrlich *e coll' eosina in certe condizioni. La loro affinità per l' eosina si vede bene per mezzo della colorazione con eosina e bleu di metilene, sopratutto allorchè la fissazione è incom-*

---

(1) Loc. cit., pag. 8.
(2) Loc. cit., pag. 516.

pleta e non è riuscita, per esempio, a fissare tutta l' emoglobina dei globuli rossi ».

Marino [1] finalmente ha dimostrato in un recente lavoro che tutte le granulazioni neutrofile dei leucociti dell'uomo e della scimmia, qualunque sia il mezzo di fissazione del preparato, possono colorarsi bene coll'eosina o colla fucsina acida. Ho ripetuto le sue esperienze per ciò che riguarda l'uomo e la colorabilità dei granuli neutrofili con eosina e fucsina acida e posso confermarle pienamente. *Marino* è anzi di opinione che si debba cancellare la classificazione di *Ehrlich* e ai termini *leucocito eosinofilo* e *leucocito neutrofilo* vorrebbe sostituiti rispettivamente quelli di *leucocito macrogranuloso* e *leucocito microgranuloso*, e ai nomi di *eosinofilia* e *neutrofilia* quelli di *macrogranulia* e *microgranulia*.

Può darsi che questa nuova nomenclatura presenti vantaggi nella pratica; non divido però le vedute teoriche che l'hanno suggerita a *Marino*. Egli crede infatti che i granuli eosinofili e i neutrofili di *Ehrlich* siano formati dalla stessa sostanza; a tanto non lo autorizzano, secondo il mio modo di vedere, le sue esperienze. Sta bene che i granuli neutrofili possano colorarsi coi colori acidi come gli eosinofili, ma resta pur sempre il fatto che le due qualità di granuli si comportano differentemente di fronte a diversi solventi, che si decolorano più presto, che infine in certi miscugli di colori (triacido, metodo di *Romanowsky*) si tingono in modo diverso. La constatazione che due sostanze si comportano in alcune condizioni di esperimento nello stesso modo non ci autorizza ad affermare che sono uguali finchè esistono altre condizioni di esperimento, in cui ci si mostrano differenti. Può darsi che in alcuni casi speciali i granuli neutrofili assumano costituzione chimica uguale a quella degli eosinofili, che avvenga insomma una trasformazione, come per esempio quella del glicogeno in zucchero o dei granuli del rigonfiamento torbido in grasso; ma nello stato normale crediamo che debba am-

---

[1] F. Marino, *Sur la non existence des neutrophiles* d'Ehrlich *dans le sang de l'homme et du singe*. (Ann. Inst. Past., 1903, n. 5, pag. 359).

mettersi, fino a prova contraria, una costituzione chimica distinta delle due specie di granuli.

Ritornando ora alla questione della possibilità di confondere leucociti neutrofili tinti con eosina con veri e propri eosinofili (leucociti a granulazioni di *Ehrlich*, macrogranulari di *Marino*) vengono naturali le domande seguenti: che cosa sono le granulazioni eosinofile piccolissime che *Klemperer* dice caratteristiche dello sputo degli asmatici, il quale del resto abbonda, come è noto, di cellule a vere granulazioni eosinofile? Che cosa sono i leucociti eosinofili a granulazioni piccolissime simili a quelle dei polinucleari pseudoeosinofili del sangue di coniglio che *Sacquépée* trova nel sangue degli scarlattinosi? Che valore si deve concedere alle ricerche di alcuni autori che nello studio della eosinofilia hanno trovato formule leucocitarie in cui gli eosinofili figuravano colla cifra enorme di 90 % di tutti i leucociti? (1). Non vi sono naturalmente prove per affermare con certezza che questi autori hanno colorato con eosina granulazioni neutrofile, ma le osservazioni e i fatti sperimentali citati più sopra ci autorizzano a sospettarlo. E del resto niente altro che granulazioni neutrofile tinte in rosso dall'eosina erano, come nota *Bettmann* (2) le granulazioni che *Grünwald* descrisse come nuove sotto il nome di « hypoeosinophilen granula ».

La ragione principale che mi ha spinto a parlare di questa causa d'errore è stata la constatazione ripetuta della relativa frequenza con cui le granulazioni neutrofile si tingono in rosso impiegando alcuni nuovi metodi di colorazione del sangue che la tecnica ematologica ereditò dai recenti studi sulla patogenesi della malaria. Mi riferisco sopratutto alle modificazioni del metodo di *Romanowski*, specie a quella di

(1) È giusto avvertire a questo punto che qualche volta, specie nel sangue leucemico e nello sputo, le vere granulazioni eosinofile possono essere leggermente più piccole che nel sangue normale, mai però tali da potere essere paragonabili alle pseudosinofile del coniglio. Del resto il fatto non è comune nè salta agli occhi: tanto è ciò vero che i trattatisti non ne parlano.

(2) Loc cit., pag. 8.

Willebrand e a quella di *Ziemann* che *Grawitz* (¹) tanto caldamente raccomanda nel suo manuale di tecnica ematologica. Come è noto, questi metodi consistono essenzialmente in una colorazione del sangue con un miscuglio di eosina e bleu di metilene e in una differenziazione successiva in acido acetico diluito. Le granulazioni neutrofile si colorano in violaceo, le eosinofile in rosso. Però accade frequentemente massime in certi casi patologici, che le granulazioni neutrofile rimangono colorate in rosso e, altre volte, il tono violaceo è così poco appariscente che non può essere percepito se non da un occhio espertissimo. Del resto quando si tratta di granuli molto piccoli l' apprezzamento di leggere differenze di colore è cosa molto difficile per chiunque.

Col metodo di *Romanowski-Ziemann* quando si insista nella decolorazione con acido acetico fino a che il preparato appaia macroscopicamente di un colore rosa deciso, si riesce spesso a colorare tutti o parte dei granuli neutrofili in rosso. Operando nel modo seguente, si riesce sempre, con qualsiasi sangue umano.

A 10 cmc. di soluzione acquosa 1:500 di eosina (marca BA di Höchst) contenuti in un tubo d'assaggio, si aggiunga una goccia di bleu di metilene boracico preparato secondo la formola di *Gosio* (vedi sopra). Si versi poi il tutto immediatamente sul coprioggetti previamente fissato al calore con 6-8 passaggi alla fiamma *Bunsen* e tenuto in un vetro d'orologio collo strato di sangue rivolto in alto. La colorazione deve durare 5-15 minuti. Si lavi poscia con acqua e si immerga rapidamente in una soluzione debolissima di acido acetico (una goccia di acido acetico puro in 100 cmc. di acqua) ritirandolo subito dopo per lavarlo di nuovo con acqua. Si ripetono le immersioni nella soluzione acetica finchè, dopo lavaggio con acqua, il preparato abbia una tinta rosa appena tendente al violetto. Allora si asciuga e si monta in balsamo.

Con questo procedimento i nuclei dei leucociti e talvolta anche le granulazioni basofile appaiono colorati rispettivamente in azzurro-violetto e in azzurro, i granuli eosinofili e i neutrofili in rosso. La unica differenza sta in ciò che gli eosinofili sono molto più grossi e di un rosso più splendente

(¹) E. Grawitz, *Methodik der Blutuntersuchungen*. Berlin, 1902, pag. 19.

che i neutrofili. Notisi però che con colori che non siano della fabbrica di Höchst e della marca indicata si ottengono spesso risultati diversi. Del resto ognuno che si sia servito di doppie colorazioni con bleu di metilene ed eosina sa bene che i risultati sono variabilissimi secondo la provenienza della sostanza colorante. È quindi inutile dar formule senza indicare, come purtroppo succede in quasi tutti i manuali, con precisione la qualità della sostanza colorante.

Accennato così brevemente alle possibili cause d'errore nello studio della eosinofilia, viene naturale il dimandarsi in che modo si possano evitare.

I mezzi possono essere vari. O ci si attiene strettamente tanto nella fissazione quanto nella colorazione alla tecnica proposta da *Ehrlich* (fissazione a 110°C. e colorazione al triacido) oppure, adottando altri metodi, si escludono dal computo degli eosinofili veri tutti quei leucociti che presentano granulazioni morfologicamente molto distinte da quelle di eosinofili tipici conservati a scopo di controllo. Un altro metodo che parrebbe razionale ma che è necessario sperimentare prima accuratamente perchè non è stato usato, ch'io mi sappia, da nessuno, potrebbe essere quello di approfittare della maggiore sensibilità che hanno i granuli neutrofili verso certi solventi (acqua, acidi diluiti) per eliminarli dai preparati di sangue previamente fissato.

Comunque, ciò che è sempre e sopratutto importante e troppo spesso trascurato in ricerche sulla eosinofilia e sulla formula leucocitaria, è di indicare il più esattamente e dettagliatamente possibile la tecnica seguita nelle preparazioni, perchè il lettore possa giudicare della attendibilità dei dati forniti in ciascun caso speciale.

Di più è necessario che l'autore dica chiaramente che cosa intende per granuli eosinofili, se tutti quelli che si tingono in rosso coll'eosina o se, come la maggioranza degli ematologi vuole, soltanto quelli grandi, splendenti che *Ehrlich* chiamò granulazioni α.

Solo così si potranno ottenere risultati esatti e comparabili fra di loro.

III. — La reazione iodofila.

Da quando *Ehrlich* e *Frerichs* (¹) nel 1883 descrissero per primi una sostanza, presente specialmente nei globuli bianchi in forma di granuli o di zolle, colorantesi in giallo-bruno più o meno intenso con jodio, sostanza che essi affermarono essere glicogeno, sono apparsi sull' argomento numerosi lavori, la maggior parte dei quali si occupano della ricerca quantitativa della sostanza iodofila nel sangue mediante la numerazione dei leucociti iodofili.

Moltissimo si è discusso sulla natura chimica della sostanza che si colora in bruno con jodio senza arrivare ad una conclusione definitiva sicchè si è stabilito per ora di chiamarla « sostanza iodofila », termine generico che se dimostra la nostra ignoranza in proposito, presenta però il vantaggio di non compromettere la questione.

Però gli inconvenienti seri, di cui troppo poco si preoccupano gli studiosi, cominciano quando si tratta di definire chiaramente che cosa debba intendersi per « *sostanza iodofila* ».

Sta il fatto che delle formazioni granulari fisiologiche e delle inclusioni che in istati normali e patologici si trovano nei leucociti o nel plasma sanguigno molte, di differente natura e di varia grandezza, possono assumere col jodio colorazione bruna, giallo bruna, rosso mogano, giallo rossastra. Ora tutto ciò è *iodofilo* nel senso letterale della parola, tutto ciò può essere chiamato iodofilo. Però è chiaro che praticamente non si possono comprendere tutti questi elementi sotto la medesima denominazione di « *sostanza iodofila* »; i risultati delle indagini perderebbero in questo caso qualsiasi valore e non sarebbero fra di loro comparabili. Si può ripetere per la sostanza iodofila quanto disse *Pappenheim* (²) per la eosinofila: « non è eosinofilo tutto ciò che si tinge con eosina ». Non

(¹) Ehrlich e Frericks, Zeitschr. f. Klin. Med., 1883, vol. 7.
(²) Bettmann, loc. cit., pag. 7.

è dunque iodofilo tutto ciò che si colora con jodio. Però se è relativamente facile dire che cosa debba veramente intendersi per sostanza eosinofila, non è altrettanto facile definire la vera sostanza iodofila. La maggioranza degli autori ammette infatti che la sostanza iodofila può presentarsi sotto svariatissimi aspetti. Cominciando per il colore che assume con jodio, tutti o quasi tutti ammettono che non è sempre lo stesso.

Ehrlich e con lui gli altri osservatori che si sono occupati della solubilità della sostanza iodofila affermano che può essere diversa in diversi casi, ciò che obbliga lo stesso *Ehrlich* e *Lazarus* (1) ad ammettere che il glicogeno (perchè per essi la sostanza iodofila è glicogeno) possa, per trovarsi legato in modo distinto a una impalcatura albuminoide, presentare differente solubilità in casi distinti.

Non parliamo della forma nè della ubicazione, che possono essere variabilissime non solo secondo diversi autori ma anche secondo lo stesso osservatore. Infatti può la sostanza iodofila trovarsi uniformemente distribuita nel protoplasma del globulo bianco, può presentarsi a zolle, a granuli, a gocce; può essere intra- o extracellulare.

Da ciò la difficoltà di determinare in modo chiaro che cosa gli autori abbiano inteso e, sopratutto, che cosa si debba intendere per sostanza iodofila.

In una mia recente pubblicazione (2) sulle granulazioni eosinofile e iodofile dei leucociti richiamavo, fra le altre cose, l'attenzione sul fatto che le granulazioni eosinofile e pseudo-eosinofile dei leucociti si colorano bene con iodio e che la maggioranza degli autori ha chiamato « sostanza iodofila » quella dei granuli così colorati. La intensità e il tono di questa colorazione può essere, come ho osservato ripetutamente in seguito, differente in casi diversi variando dal giallo chiaro al bruno o bruno-rossastro.

---

(1) Ehrlich u. Lazarus, *Die Anemie*, 1901.

(2) U. Biffi, *Sulla natura e sul significato delle granulazioni iodofile e di quelle eosinofile nei leucociti.* (Il Policlinico, 1901).

Il lavoro a cui alludo è stato esaminato e criticato dal *Pieraccini* nella sua memoria dal titolo: « Granulazioni iodofile ed eosinofile [1] ». Siami permesso di rispondere qui brevemente alla critica.

Forse io avrò ecceduto nel dire che « *la grande maggioranza* » degli osservatori ha inteso per sostanza iodofila la eosinofila, per granuli iodofili gli eosinofili ed i pseudo-eosinofili. Però resta sempre in me la convinzione profonda che frequentemente i granuli iodofili degli autori corrispondono agli eosinofili e ai pseudoeosinofili.

Il *Pieraccini* dice: « *Biffi ci descrive le granulazioni iodofile intracellulari uguali alle granulazioni eosinofile cioè rotondeggianti, ben distinte, in buon numero, stipate entro il protoplasma e serrate attorno al nucleo del leucocita polimorfo, oppure sotto forma di granulazioni estracellulari a gruppo sparso, a sciame, come appunto ci accade non di rado di osservare per le granulazioni dopo che un leucocita eosinofilo si è disgregato* [2] ».

E più sotto: « *Il dott. Biffi si è formato della reazione iodofila una concezione diametralmente opposta a quella del La Franca; non più colorazione uniforme diffusa della cellula, ma colorazione di granulazioni ben distinte, numerose endo od extraleucocitiche* ecc. ».

Ma niente affatto: io non descrivo le granulazioni della sostanza iodofila nel modo che indica il *Pieraccini*, nè affermo che la sostanza iodofila si presenti solo sotto forma di granuli. Sopratutto poi non cerco di dare nel mio lavoro una definizione della sostanza iodofila.

Ciò che affermo si è che le granulazioni eosinofile e le pseudoeosinofile si colorano, oltre che coll'eosina, col iodio e chiamo perciò questi granuli iodo-eosinofili. Ammetto poi la possibilità della presenza di un' altra sostanza iodofila intra o extracellulare. Dico infatti: « Non nego la possibilità che in preparati di sangue disseccati, nell'interno dei leucociti o

[1] G. Pieraccini, *Granulazioni jodofile ed eosinofile.* (Sperimentale, 1902, fasc. 5-6, pag. 641).
[2] Loc. cit., pag. 646.

nel plasma qualche granulo di glicogeno precipiti per evaporazione del solvente: affermo però che dalle descrizioni della maggioranza degli autori risulta chiaro come essi abbiano inteso parlare di quelle granulazioni che si tingono anche coll' eosina, fatto di cui non mi rimase alcun dubbio dopo aver visto la tavola del *Livierato* [1] ».

Io dunque non ho mai pensato di dare della sostanza jodofila la descrizione che il *Pieraccini* mi regala, la quale nemmeno corrisponde bene ai granuli che io chiamo iodo-eosinofili perchè non sempre questi sono « *in buon numero, stipati entro il protoplasma e serrati intorno al nucleo del leucocita polimorfo* ».

La citata descrizione corrisponde invece perfettamente a ciò che il *Pieraccini* ha visto e disegnato nelle sue figure!! Il *Pieraccini* dimentica, per esempio, che io includo nei granuli iodo-eosinofili anche i pseudoeosinofili degli ematologi. Anzi nel suo lavoro non parla affatto di granuli pseudoeosinofili, come se non esistessero. Eppure questi granuli si tingono con iodio spesso più intensamente ancora che i veri eosinofili. Il dott. *Pieraccini* può verificarlo colorando sangue o raccolte leucocitarie di cavia o di coniglio in cui questi granuli si trovano, come è noto, in gran numero. Nel sangue umano sono talora misti alle vere granulazioni eosinofile ed allora, colorando con iodio, si possono ottenere figure estremamente simili ai granuli iodofili rappresentati dal *Pieraccini* nella figura 4 della sua tavola cromolitografica. Così pure granuli iodo-eosinofili scarsi, piccoli, sparsi nel protoplasma leucocitario si possono trovare nelle « mastzellen » fra le grosse granulazioni basofile metacromatiche ed in alcuni leucociti mononucleari (leucemia mielogena).

E a proposito di leucociti mononucleari granulosi voglio riferire un altro brano della critica del *Pieraccini*:

« Il *Biffi* scrive sembrargli una coincidenza molto curiosa questa: che gli autori i quali si sono occupati del rapporto

---

[1] LIVIERATO, *Ricerche sulle oscillazioni della quantità del glicogeno nel sangue di individui sani e malati.* (Arch. ital. di Clin. Med., 1893, fasc. 3).

fra granuli jodofili e granuli eosinofili da una parte e morfologia dei leucociti dall'altra, abbiano tutti asserito che tanto i primi quanto i secondi si trovano quasi esclusivamente nei globuli bianchi a nucleo polimorfo. La coincidenza non nego potrà al *Biffi* sembrare curiosa, come potrebbe dirsi curiosissimo il ricordare che sono le medesime cellule polinucleate quelle che contengono oltre i granuli jodofili ed eosinofili anche i neutrofili ed i basofili!! [1] ».

Ricorderò al *Pieraccini* che nel sangue normale i leucociti conosciuti sotto la denominazione di «*forme di passaggio*» (leucociti che parte degli ematologi include nella categoria dei mononucleari e che, comunque, non possono considerarsi mai come polinucleari) contengono granulazioni, e che nel sangue patologico e specialmente nel leucemico (le osservazioni sulla reazione jodofila sono praticate quasi sempre in condizioni patologiche) i mononucleari granulosi possono essere numerosissimi. Per convincersene non ha che esaminare il sangue di un infermo di leucemia mielogena o, più semplicemente, dare un'occhiata al manuale del *Jaksch* [2] o alla tavola annessa a un recente lavoro del *Levaditi* sui leucociti nella leucemia mielogena [3]. Ma poi ammettendo anche, per un momento, che le granulazioni fossero davvero distribuite nei leucociti come vuole il *Pieraccini*, resterebbe pur sempre notevole il fatto che la sostanza jodofila (il glicogeno della maggioranza degli autori, che naturalmente non tiene secondo essi alcun rapporto colle formazioni granulari albuminoidee normali dei globuli bianchi) sarebbe pur sempre curioso, dicevo nel mio precedente lavoro e ripeto ora, che le granulazioni iodofile si riscontrassero principalmente in quella categoria di leucociti che contengono anche altre formazioni granulari (eosinofile e pseudoeosinofile) colorabili col jodo. Questa coincidenza mi sembrò e mi sembra ancora poter favorire la supposizione che la sostanza iodofila degli autori non sia spesso altro che la eosinofila.

---

(1) Loc. cit., pag. 652.

(2) R. v. Jaksch, *Klinische Diagnostik*. Berlin, 1901, pag. 82.

(3) C. Levaditi, *Un cas de leucemie myélogène*. (Jour. de phys. et de path. gén., 1901, pag. 424).

Le ragioni per cui io nella mia nota anteriore sulle granulazioni iodo-eosinofile mi sono riferito, tra gli autori italiani, specialmente al *Livierato*, circostanza su cui tanto insiste il *Pieraccini*, sono ovvie: perchè con un autore che ad una descrizione minuziosa di ciò che egli chiama leucociti jodofili unisce una bella tavola cromolitografica, ci si intende molto meglio che con altri che non danno disegni e descrivono incompletamente; e perchè essendo il lavoro del *Livierato* relativamente antico (1893) ha avuto il tempo di essere criticato. Ora se è stato citato, come è stato citato, da quasi tutti gli autori che si sono occupati in seguito dell'argomento e in testi di patologia del sangue, senza critiche speciali, ciò significa secondo me che anche gli autori posteriori, che ne accettano senz'altro le conclusioni, hanno avuto della reazione jodofila un concetto analogo a quello del *Livierato* o, per lo meno, ammettono che si possa presentare sotto l'aspetto rappresentato da questo osservatore.

Il *Pacchioni* [1] è l'unico, per quanto io so, che si ribella decisamente alla rappresentazione grafica che della reazione iodofila dà il *Livierato*. Egli dice infatti di non aver trovato mai dei leucociti così stipati di granulazioni jodofile come quelli disegnati da *Livierato* che assomigliano, continua, per la ricchezza delle granulazioni a vere cellule eosinofile. Poteva aggiungere che le rassomigliano anche per la grandezza, forma, disposizione dei granuli e sarebbe stato più ancora nel vero. Comunque, un fatto certo è il seguente: sempre è possibile ottenere figure simili a quelle rappresentate dal *Livierato* colorando con jodo le granulazioni eosinofile e pseudoeosinofile del leucociti del sangue, specie in casi di leucemia mielogena, mentre non è mai possibile ottenere lo stesso risultato con altre granulazioni che non siano le eosinofile o le pseudoeosinofile (glicogeno, sostanza iodofila non eosinofila in generale).

Ancora due parole sullo studio critico del *Pieraccini*. Perchè il dott. *Pieraccini* nel controllare alcune delle mie osserva-

---

[1] PACCHIONI, *La reazione del glicogene nel sangue in alcune malattie dei bambini*. (La clinica moderna, 25 luglio 1900).

zioni non si è servito della tecnica precisa indicata da me? [1] Come si sarebbero colorate con eosina le granulazioni iodofile delle figure 1, 2 e 3? Ricordo a questo proposito che *Bettmann* e moltissimi altri hanno trovato nel liquido da vescicatori percentuali di eosinofili ben più elevate di quanto ha riscontrato il *Pieraccini*. E i granuli iodofili delle figure 4 e 5 uguali per forma e grandezza ai granuli eosinofili vicini e che potrebbero essere benissimo granuli pseudoeosinofili come si sarebbero colorati colla tecnica indicata da me? Di più quale è stato il metodo di colorazione col quale il dott. *Pieraccini* ha ottenuto le cellule rappresentate nelle prime cinque figure? Poichè i tre metodi di colorazione iodica, a cui il *Pieraccini* allude in generale, danno risultati marcatamente diversi. E come non è venuta al dott. *Pieraccini* l'idea così naturale di confrontare i leucociti pieni di granulazioni iodo-

(1) Loc. cit., pag. 4. Credo opportuno riferire qui la tecnica di cui mi servivo per ricolorare con eosina gli stessi granuli colorati prima con jodio. Il copri-oggetti su cui era stato disteso in strato uniforme e sottile un sangue molto ricco in elementi iodofili veniva fissato alla lampada o in alcool-etere. Scalfivo poi, per mezzo di un ago sottilissimo, lo straterello di sangue con due linee parallele fra di loro e più vicine che fosse possibile; altre due ne tiravo in seguito allo stesso modo, ma perpendicolari alle prime e passanti circa per il loro mezzo. È facile comprendere che dall'incrocio di queste quattro linee risulta un quadrato, il quale, se sarà riuscito sufficientemente piccolo, potrà essere completamente compreso nel campo di un obbiettivo a forte ingrandimento.

Guardando al microscopio il preparato, in questo punto, si vedranno i lati del quadratino formati da grosse strie in cui lo strato di sangue è stato asportato dalla punta dell'ago. Il copri-oggetti viene ora sottoposto alla azione dell'jodio ed esaminato al microscopio in corrispondenza del quadrato sopra descritto. Gli elementi iodofili compresi dentro di esso saranno facilmente numerabili e facilmente si potrà notare il rapporto di luogo fra i singoli leucociti ed i lati del quadrato non solo, ma anche la posizione precisa dei granuli nell'interno dei leucociti stessi. A questo scopo io ho trovato opportuno disegnare accuratamente il quadrato, gli elementi iodofili e i granuli nella grandezza e nei rapporti fra loro in cui si presentano all'occhio dell'osservatore. Fissato così un certo numero di elementi in modo da poterli poi sempre riconoscere, il copri-oggetti veniva lavato in alcool comune, poi in etere e quindi asciugato con carta bibula; col quale trattamento ogni traccia di jodio resta eliminata. Deposta poi una goccia di soluzione glicerica satura di eosina su di un porta-oggetti, vi si adagiava il copri-oggetti sopra e si lasciava così, dentro un essiccatore ad acido solforico, lo strato di sangue per 24 ore in contatto col liquido colorante, dopo di che il copri-oggetti veniva lavato con acqua, asciugato e montato in balsamo.

file da lui visti nell'essudato da vescicatorio (granulazioni che hanno la forma, grandezza e disposizione di veri granuli eosinofili) coi leucociti eosinofili a granuli degenerati (secondo alcuni a granuli giovani) che *Bettmann* (1) descrive nelle cellule dell'essudato da vescicatorio?

A questo punto credo opportuno insistere sopra un fatto a cui accennai sopra e cioè che non tutte le cellule eosinofile si colorano con jodio colla stessa intensità e col medesimo tono di colore, come mostra di credere il *Pieraccini*. Chi faccia una ricerca comparativa di cellule eosinofile derivanti da vari infermi si convincerà prontamente di quanto dico. Alcune volte la colorazione è veramente bruna, rosso-mogano, giallo-bruna. Anche i granuli neutrofili che comunemente non si tingono o si tingono appena in gialletto chiaro con jodio, possono in casi speciali tingersi più intensamente. Non ho invece osservato mai, contrariamente a quanto afferma il *Pieraccini*, una colorazione decisa dei granuli basofili. Altre volte non tutti i granuli eosinofili di una stessa cellula si tingono collo stesso tono di colore; alcuni appaiono più chiari, altri più oscuri. Si osserva per ciò che riguarda i granuli qualche cosa di analogo a quanto si nota per il protoplasma in genere di tutti i globuli bianchi, granulari o no: che alcune volte il protoplasma di tutti i globuli bianchi di un dato sangue patologico si colora con jodio molto più intensamente che il protoplasma normale o quello di altro sangue patologico. Mi è accaduto, per esempio, di osservare ripetutamente questa maggiore colorabilità di tutto il protoplasma in molti stati anemici e specialmente negli ultimi periodi del carcinoma gastrico. Ho visto poi che in questi casi anche la colorabilità di tutto il protoplasma coll'eosina è quasi sempre notevolmente aumentata e che l'aumento è in proporzione di quello della colorabilità con jodio. Penso che si tratta spesso di quel fatto che *Hayem* (2) chiama « *surcharge des globules blancs en hémoglobine* » e chiedo come si distingua la colo-

(1) Levaditi, loc. cit., pag. 154.
(2) Vedasi Jolly, loc. cit., pag. 510.

razione di questi globuli dalla reazione iodofila che *Kaminer* (¹) ci definisce come colorazione diffusa rossiccia del protoplasma con nucleo incoloro, reazione che il *La Franca* (²) ha visto così spesso nelle sue ricerche sulla sostanza iodofila.

Io mi sono domandato quale sia la causa di queste differenze a volte tanto spiccate nella colorabilità dei granuli e del protoplasma leucocitario col jodio. Varie ipotesi si possono avanzare: forse il glicogeno che, come numerose ricerche chimiche dimostrano, realmente esiste in quantità notevole nel sangue durante certi stati patologici, potrà penetrare la sostanza dei granuli eosinofili e pseudoeosinofili, più raramente dei neutrofili, i quali così si colorerebbero più intensamente con jodio. O forse esiste una degenerazione speciale dei granuli leucocitari in cui l' affinità per il jodio aumenta, come per esempio aumenta la affinità per l' eosina in certe degenerazioni (idratazione, secondo *Jolly* (³)) dei granuli neutrofili.

Una esperienza, da me ripetuta molte volte, mi sembra degna di essere riferita a questo punto. Lavando un preparato di sangue previamente fissato in alcool assoluto e che presenti una reazione iodofila molto intensa, con abbondante acqua tiepida e ricolorandolo con jodio, alcune volte si osserva una marcatissima diminuzione del tono di colore dei granuli, altre volte no. Probabilmente l' aumento di colorabilità per il jodio è dovuto nel primo caso a glicogeno, nel secondo ad emoglobina o ad altra sostanza di natura albuminoide.

Ritorniamo ora al nostro punto di partenza e vediamo che cosa si può trarre di pratico da tutte le osservazioni in gran parte contradditorie.

Continuando ad occuparmi dell' argomento dopo la pubblicazione del mio primo lavoro, ho visto che un ottimo ma-

---

(¹) S. KAMINER, *Leukocitose und Jodreaction in Leucocyten.* (Deut. med. Woch, 1899, n. 15).

(²) LA FRANCA, *Sul valore clinico delle cellule jodofile nel sangue.* (Rif. med., 1900, vol. III, n. 9 e 10).

(³) Loc. cit., pag. 540.

teriale di studio per ciò che riguarda la reazione iodofila si può trarre dal peritoneo della cavia irritato per modo da prodursi un accumulo di leucociti. Consiglio caldamente questo comodissimo materiale a chi intraprenda ricerche sulla reazione iodofila, per essere quivi presenti tutte o quasi tutte le sostanze che si tingono intensamente con jodio.

Io mi sono servito di svariati mezzi per irritare il peritoneo della cavia e produrvi una raccolta leucocitaria. Si possono inoculare 1-2 cmc. di una sospensione di carbone animale o di carminio in soluzione fisiologica di cloruro sodico oppure siero, brodo, latte, sangue o colture in brodo di batteri avirulenti.

Le ultime due qualità di materiale danno i migliori risultati.

Già dopo mezz'ora o un'ora dall'iniezione si è cominciata a formare la raccolta leucocitaria. Si fanno di tempo in tempo, con piccole pipette *Pastéur*, prelevazioni di qualche goccia di liquido peritoneale con cui si allestiscono preparati su vetrini coprioggetti, come se si trattasse di sangue. Non sarà del tutto inutile insistere un poco sulla tecnica.

Rasa la pelle del ventre all'animale inoculato e sollevata una piega della cute, vi si fa colla punta delle forbici un piccolo occhiello, che lascia allo scoperto la musculatura. Si tiene la cavia in posizione tale che la parete del ventre rimanga ben tesa e si penetra attraverso la musculatura messa allo scoperto mediante il taglio fatto colle forbici, colla punta della pipetta *Pasteur*; si muove questa in vari sensi e si ottiene così facilmente che, per capillarità, salga un po' di liquido nel tubetto di vetro. Estratto questo, si copre la piccola ferita con una goccia di collodione. Non sono necessarie cautele antisettiche; solo è conveniente passare alla fiamma la punta della pipetta prima di introdurla nel peritoneo, allo scopo di smussarne i bordi taglienti che facilmente possono ferire l'intestino. Del resto l'animale sopravvive quasi sempre anche a molteplici ferite intestinali.

Il liquido peritoneale che meglio serve per il caso nostro è quello raccolto da *6* a *24* ore dopo l'iniezione del materiale irritante.

Una preparazione colorata col metodo di *Romanowcki*-

Ziemann o semplicemente con emateina–eosina [1] ci mostra un quadro istologico dei più interessanti. Lo descriverò qui sommariamente, prendendo come esempio tipico un preparato ottenuto 12 ore dopo la inoculazione di due cmc. di cultura in brodo di un batterio avirulento.

Si notano numerosissimi leucociti polinucleari a granuli pseudoeosinofili e scarsi polinucleari a granuli eosinofili (i granuli eosinofili sono più grossi, più regolari, più intensamente colorati che i pseudoeosinofili); numerosi mononucleari a nucleo chiaro (macrofagi di *Metchnikoff*), alcuni con granulazioni basofile nel protoplasma. Di più globuli rossi per la maggior parte rimpiccioliti e più intensamente colorati con eosina che normalmente, detriti di globuli rossi ed altri granuli e grumi albuminoidi. I batteri sono contenuti parte nei polinucleari e parte nei mononucleari: raramente sono liberi. Molti hanno perduto la proprietà di colorarsi coi colori basici. Vari macrofagi hanno inglobato leucociti polinucleari e ne contengono alcuni nel loro protoplasma; altri contengono globuli rossi o detriti di questi. I polinucleari subiscono rapidamente trasformazioni profonde nel protoplasma dei grandi mononucleari; la prima consiste nella picnosi del nucleo a cui segue in breve la fragmentazione e completa dissoluzione di questo. A tal punto non rimane del polinucleare se non un piccolo mucchietto di granuli (eosinofili o pseudoeosinofili a seconda dei casi): questi granuli si colorano ancora intensamente coll'eosina e formano se visti a piccolo ingrandimento una macchia rossa nel protoplasma chiaro del fagocito.

Preparati molto simili ai descritti possono ottenersi anche facilmente coll'iniezione di culture batteriche o di altre sostanze irritanti, nella vagina della cavia.

Orbene, colorando con iodio prima e, previa eliminazione del iodio, con eosina poi queste preparazioni marcate secondo il metodo da me descritto o mediante uno dei marcatori che si trovano in commercio, ci si può formare un'idea molto esatta di una gran parte delle sostanze iodofile che possono

---

[1] Eosina BA di Hochst.

essere incluse nei leucociti. Si vedrà bene la colorazione dei granuli pseudoeosinofili e degli eosinofili, dei globuli rossi liberi o fagocitati e finalmente delle zolle, quasi sempre assai grandi di una sostanza iodofila non eosinofila (glicogeno?). Aggiungo subito che la solubilità di questa sostanza in saliva diluita o in acqua è spesso incompleta e quasi sempre di molto inferiore a quella di veri granuli di glicogeno. Spesso questa sostanza iodofila si trova fuori del leucocito e lo circonda come un anello irregolare interrotto in vari punti. Non ho mai osservato che presenti per forma e disposizione dei granuli o zolle nemmeno la più lontana rassomiglianza colle figure disegnate dal *Livierato* (1) e dal *Pieraccini* (2).

Collo stesso materiale di studio ci si potrà anche convincere di altri fatti interessantissimi, del come la sostanza eosinofila non iodofila possa penetrare in tutte le insenature dei nuclei e tra i granuli del protoplasma, mescolandosi a questi intimamente e rivestendoli alcune volte. Spesso non è possibile liberare i granuli leucocitari da questa sostanza nemmeno ricorrendo all'azione dell'acqua o della saliva. Notisi però che se quest'azione è assai prolungata allora anche i granuli pseudoeosinofili si sciolgono.

Si potrà anche constatare la grande differenza di risultati che si ottengono impiegando vari metodi di colorazione iodica (soluzione di *Gram*, soluzione di *Lugol*, soluzioni di *Gram* o di *Lugol* saturate con gomma arabica, esposizione del preparato ai vapori di iodio montandolo successivamente in soluzione di levulosio ecc.). Non conosco un metodo che valga a tingere una sola delle diverse sostanze iodofile. Quello che dà i risultati relativamente migliori nel senso di colorare la sostanza iodofila non eosinofila, con esclusione delle altre, è il seguente:

Si prepara una soluzione satura di iodio in xilolo e una soluzione molto densa di balsamo del Canadà pure in xilolo. Si mescolano parti uguali delle due soluzioni in un mortaio per facilitare il ridisciogliersi

(1) Loc. cit.
(2) Loc. cit.

del precipitato che si forma. Spesso la soluzione è incompleta. Senza curarsi di quella parte del precipitato che sia rimasto indisciolto, si decanta il liquido bruno soprastante in una delle comuni boccette in cui si suole conservare la soluzione di balsamo del Canadà.

Fatto disseccare su di un vetrino coprioggetti il materiale in cui si vuole ricercare la sostanza iodofila non eosinofila, lo si include senz'altro in balsamo iodato.

Il metodo non potrebbe essere, come si vede, più semplice e dà buoni risultati. Granuli di glicogeno puro, inclusi o no in sostanze albuminoidi, si colorano con questo metodo in modo intenso e caratteristico. Intensamente, quantunque in differenti toni di colore, si colora pure la sostanza iodofila non eosinofila dei leucociti di cavia. Poco o nulla si tingono i granuli eosinofili ed i pseudoeosinofili.

Concludendo mi sembra che da quanto ho esposto risulti chiaramente la difficoltà grande di studiare, nella pratica, il ricambio della così detta « sostanza iodofila » nell'organismo per mezzo della osservazione microscopica. Ciò per non essere possibile definire e separare bene dalle altre una delle sostanze che si colorano con iodio e che perciò hanno diritto all'appellativo di « iodofile, per non essere possibile fissare nè la forma nè il colore nè alcuna reazione caratteristica con cui una speciale sostanza iodofila costantemente si presenti. Non mi sembra dunque che si possa dare gran valore alle ricerche microscopiche tendenti a rilevare le oscillazioni quantitative della sostanza iodofila. Ad ogni modo nell'accingersi a ricerche di questa fatta si dovrà sempre tener presente che, specie quando si tratti di elementi molto piccoli, colorazioni simili possono essere assunte dal glicogeno, da alcune sostanze albuminoidi (granuli acidofili, amfofili, emoglobina, detriti di piastrine), dalla sostanza amiloide e dal grasso. È poi assolutamente indispensabile che in tutti gli studi del genere si diano descrizioni minuziose di ciò che si è inteso per sostanza iodofila o, meglio ancora, disegni numerosi e fedeli. Sopratutto non si ometta nessun dettaglio della tecnica seguita.

IV. — La sedimentazione sanguigna.

Già da tempo è stato introdotto nella tecnica ematologica un metodo di indagine consistente nella valutazione del rapporto fra il volume totale dei globuli rossi sedimentati e quello del siero di una determinata quantità di sangue. Non è mia intenzione rifare qui la storia di questo procedimento nè parlare per esteso delle modificazioni che vi sono state introdotte e delle molteplici obbiezioni che furono mosse al fondamento teorico del metodo. Per dettagli rimando il lettore al lavoro del *Marcano* (1), ricco di dati e di indicazioni bibliografiche, e ai recenti trattati di ematologia, specialmente a quello del *Grawitz* (2). Solo ricorderò come alla *sedimentazione meccanica* per centrifugazione sia stato sostituito in questi ultimi tempi, per opera di *Biernacki* (3), il procedimento più esatto della *sedimentazione spontanea* del sangue reso incoagulabile per mezzo di una delle molte sostanze che servono a questo scopo. Ricorderò altresì come il *Biernacki* attribuisca grande importanza semiologica non solo al rapporto fra il volume del sedimento globulare e quello del siero soprastante, ma anche al modo e tempo in cui questo sedimento si forma, alla cosidetta *curva della caduta globulare* e alla *rapidità della sedimentazione*. *O. Muller* (4) ha confermato in un recente lavoro i risultati sperimentali di *Biernacki* e le relative induzioni. Quest'ultimo autore dimostrò infatti che la sedimentazione degli elementi morfologici del sangue non ubbidisce semplicemente alle leggi fisiche che determinano la caduta di un solido immerso in un liquido di peso specifico inferiore. Due sangui possono essere identici per le proprietà

(1) G. Marcano, *La sedimentation sanguine et l'hémostéréométrie*. (Jour. de phys. et path. gén., 1901, pag. 167).

(2) E. Grawitz, *Klinische pathologie des Blutes*. (Berlin, Euslin, 1902).

(3) Biernacki, Zeitschrift. f. phys. Chemie, vol. XIX, pag. 201.

(4) Citato dal Grawitz, *Methodik der Blutuntersuchungen*. Berlin, Euslin, 1902, pag. 87.

fisiche del plasma, per il numero e la qualità dei globuli rossi e presentare due curve di sedimentazione grandemente diverse. *Biernacki* e molti autori con lui attribuiscono questo fatto alla presenza di una maggiore o minor copia di plasma intraglobulare e sopratutto alla quantità del fibrinogeno contenuto nel sangue. Del modo di agire di questa ultima sostanza non possono tuttavia dare una spiegazione soddisfacente.

Il fibrinogeno accelererebbe la caduta globulare e l'accelerazione sarebbe, dentro certi limiti e rimanendo invariate le altre circostanze, proporzionale alla quantità di fibrinogeno presente. Questo fatto sembra essere costante, tanto che *Biernacki* crede poter valutare la fibrina del sangue per mezzo del rapporto fra la curva di caduta del sangue defibrinato e quella dello stesso sangue mantenuto liquido semplicemente coll' aggiunta di un ossalato.

È mio proposito richiamare qui l' attenzione sopra una circostanza che può far variare di molto la caduta globulare, circostanza alla quale io credo debba concedersi grande valore in casi patologici e che fino ad ora non fu, ch' io sappia, presa in considerazione. Voglio alludere all'aggruppamento delle emazie.

È noto infatti che in parecchi casi patologici si verifica nel sangue estratto dai vasi una disposizione anormale delle emazie che si uniscono in gruppi compatti, fino ad aversi qualche volta una specie di fusione degli elementi fra di loro. Tali aggruppamenti anormali si osservano nella setticemia carbonchiosa (*Rayes*, *Davaine*, *Pollender*) nella cirrosi ipertrofica (*Hayem* ([1])) e in un grande numero di affezioni febbrili (*sang phlegmasique di Hayem*). In un mio recente lavoro ([2]) ho creduto poter comprendere questi fatti sotto la denominazione comune di « *fenomeni di auto-agglutinazione* ». Comunque, la circostanza di un aggruppamento degli eritrociti non può a

([1]) Citato nel *Manuale di istologia patologica di* CORNIL e RANVIER. Parigi, 1902, pag. 492.

([2]) U. BIFFI *Sulle emoaglutinine del sangue umano.* (Ann. d'igiene sper., 1903, fasc. II, pag. 232).

meno di esercitare grande influenza sulla caduta globulare, modificando le condizioni fisiche in cui questa si effettua. Le emazie riunite in gruppi compatti cadranno più velocemente e si sedimenteranno più presto che quelle isolate o debolmente riunite in gruppi di pochi elementi. Si può dimostrare il fatto colla seguente esperienza.

Si fa una diluzione al 5 °/₀ di sangue defibrinato in soluzione fisiologica di cloruro sodico. Si distribuisce poi questa emulsione globulare in due provette uguali, in una delle quali si aggiungeranno alcune gocce di siero a forte potere agglutinante per quei dati globuli. Si vedrà che il deposito globulare si forma molto più rapidamente nella provetta contenente siero agglutinante che nell' altra e, dentro certi limiti, si forma tanto più rapidamente quanto maggiore è la quantità di siero agglutinante aggiunto.

Del resto il fenomeno è perfettamente analogo a quello che costituisce la cosidetta « reazione di *Gruber-Widal* ». Aggiungendo a un liquido torbido per contenere in sospensione batteri, una piccola quantità di siero capace di agglutinare quei dati batteri, i gruppi di questi precipitano rapidamente al fondo lasciando limpido il liquido soprastante, mentre i batteri isolati, come si può verificare in un tubo di controllo, rimangono in sospensione per un tempo molto maggiore. Ciò indipendentemente dalla mobilità dei batteri, perchè il fenomeno si verifica nello stesso modo con sospensioni di batteri immobili o morti.

Così pure qualsiasi precipitato che si formi in un liquido di peso specifico inferiore si deposita, a parità delle altre condizioni, tanto più rapidamente quanto più voluminosi sono i gruppi delle particelle del precipitato stesso.

Le leggi che reggono questi fenomeni sono puramente fisiche. Senza entrare in complicate dimostrazioni matematiche, non è difficile rappresentarsi come la cosa avvenga. Un corpo sospeso in un liquido di peso specifico inferiore cade perchè la forza di gravità che agisce su di esso è superiore alle forze che agiscono in senso inverso e che rappresentano la resistenza alla caduta. Queste forze che tendono a impe-

dire la caduta sono essenzialmente due: la spinta dal basso all'alto esercitata dal liquido, la quale corrisponde al peso di un volume del liquido uguale a quello del corpo (principio di Archimede) e l'attrito fra il corpo e il liquido. Quanto più grande sarà la differenza fra la gravità e le forze che agiscono in senso contrario, tanto maggiore sarà la velocità con cui cade il corpo.

La forza di gravità è direttamente proporzionale alla massa del corpo che cade e, per una serie di corpi della stessa sostanza ugualmente densa, può considerarsi direttamente proporzionale al loro volume.

Delle due forze che agiscono in senso contrario alla gravità, la prima, cioè la spinta dal basso all'alto è pure direttamente proporzionale al volume del corpo che cade. Se supponiamo per un momento che questa sia la sola forza che tende a impedire la caduta del corpc, avremo che una serie di corpi di diverso volume, però della stessa sostanza, immersi nello stesso liquido di peso specifico inferiore, cadranno colla stessa velocità.

Però conviene tener conto della seconda forza che agisce in senso contrario alla gravità, vale a dire dell'attrito fra il corpo e il liquido, attrito che, a parità delle altre condizioni, aumenta coll'aumentare non già del volume ma della superficie del corpo che viene in contatto col liquido.

Supponendo, per semplificare, che i corpi siano sferici, siccome i volumi di due sfere stanno fra loro come i cubi dei raggi e le superfici come i quadrati dei raggi, potremo dire che la forza di gravità e la spinta dal basso all'alto variano come i cubi dei raggi, mentre l'attrito varia solo come i quadrati dei raggi stessi, cioè aumenta coll'aumentare del raggio della sfera, relativamente meno che le altre due forze.

Quindi la velocità di caduta del corpo immerso nel liquido aumenterà coll'aumentare del volume del corpo [1].

---

[1] In una dimostrazione matematica bisognerebbe tener conto di altri fattori, come, per esempio, l'aumento della resistenza che il liquido oppone alla caduta del corpo coll'aumentar del quadrato della velocità di questo, e introdurre poi sempre un coefficiente da determinarsi sperimen-

Una semplice dimostrazione sperimentale del fatto si può dare nel modo seguente:

Si riempiono di acqua due vasi cilindrici, di vetro, uguali e molto alti, e contemporaneamente si versa nell'uno e nell'altro la stessa quantità (alcune gocce) di cloroformio tinto in violetto con tracce di iodio, avendo cura di versare in uno dei cilindri il cloroformio sbattuto previamente in una provetta con piccola quantità di acqua e nell'altro il cloroformio puro.

Nel primo dei cilindri il cloroformio cadrà sotto forma di piccole sfere, nel secondo sotto forma di sfere assai più grosse. Queste giungeranno più rapidamente che le piccole al fondo del cilindro di vetro.

Se invece di cloroformio si adopera olio, si avrà lo stesso fenomeno colla differenza che in questo caso, siccome la spinta dal basso all'alto supera la forza di gravità, le gocciole sferiche saliranno dal fondo alla superficie; però sempre le più grosse con maggiore velocità.

Ritornando ora alle questione dei globuli rossi, possiamo paragonare un eritrocito isolato a una sfera piccola e un gruppo compatto di eritrociti a una sfera grande della stessa sostanza.

Il gruppo compatto cadrà più velocemente che il globulo isolato, perchè mentre la massa del gruppo (dalla quale dipende la forza di gravità) è uguale alla somma delle masse dei singoli eritrociti che lo compongono, la superficie totale del gruppo stesso (da cui dipende l'attrito) è di molto inferiore alla somma delle superfici dei singoli elementi; infatti le facce che vengono in contatto intimo fra di loro si possono considerare, per gli effetti dell'attrito, come soppresse.

Concludendo, deve adunque ritenersi che la curva della caduta globulare nella sedimentazione sanguigna è influenzata sopratutto dal modo di aggruppamento dei globuli rossi fra di loro.

Un'altra circostanza che modifica la caduta globulare risiede nel calibro del tubo in cui essa si produce. In tubi

talmente volta per volta e dipendente da condizioni variabili come la forma dei corpi in movimento, lo stato di levigatezza della loro superficie, la vischiosità del liquido ecc. Io qui non ho inteso che di accennare al principio su cui si fonda la spiegazione del fenomeno.

molto ristretti la caduta si rallenta notevolmente. Se, per esempio, si riempiono dello stesso sangue umano normale, reso incoagulabile per aggiunta di ossalato sodico, tubetti di vetro di calibro interno crescente da $^1/_2$ mm. fino a 5 mm. di diametro interno, e si dispongono verticalmente, abbandonandoli a sè perchè si formi il deposito, si osserverà che la separazione dei globuli rossi dal plasma si effettua più rapidamente nei tubi larghi. Nei tubi più stretti spesso non è completa neppure dopo *4* o *5* giorni. Generalmente il fatto è più evidente in sangui molto ricchi di globuli rossi.

Dopo esperienze numerose fatte con sangue umano e di vari animali ho potuto stabilire praticamente che il recipiente cilindrico in cui la sedimentazione si effettua deve avere, per lo meno, 3 mm. di diametro interno perchè questa sia completa in 24–48 ore. Per questa ragione i risultati ottenuti da alcuni autori (per esempio da *M. Herz* [1]), che si serviva nelle sue esperienze di un tubo capillare) non sono del tutto comparabili a quelli ottenuti da altri.

Si è notato pure che una certa elevazione della temperatura favorisce la caduta globulare e si è spiegato il fatto colla diminuzione di densità del liquido in cui sono sospesi i globuli rossi. Senza voler negare la importanza di questo fattore, faccio osservare che una temperatura relativamente elevata (37° C.) favorisce grandemente anche la emoagglutinazione.

Come si vede dunque, il fenomeno della sedimentazione sanguigna è estremamente complesso e perciò bisogna andare molto cauti nella sua interpretazione.

Altri fatti fisiologici e patologici hanno, a mio modo di vedere, una relazione diretta coll'influenza dell'aggruppamento nella caduta globulare.

È noto per esempio che lasciando depositare sangue reso incoagulabile, fra i globuli rossi e i bianchi si stabilisce, per quanto incompletamente, una separazione, per cui i globuli bianchi formano un piccolo deposito soprastante ai rossi. Per

---

[1]) Citato da MARCANO, loc. cit., pag. 169.

quale ragione i globuli rossi precipitano più rapidamente che i bianchi? Perchè sono più pesanti, dice il *Duval* (¹). Ignoro se esistano valutazioni esatte del peso dei globuli rossi e di quello dei bianchi; però, data la maggior grandezza dei bianchi per rispetto ai rossi, mi sembra poco probabile che un leucocito isolato pesi marcatamente più di una emazia pure isolata. La ragione della caduta più rapida dei globuli rossi deve ricercarsi essenzialmente nell' aggruppamento di questi. Infatti, diluendo il sangue con soluzione fisiologica in modo da impedire l' impilamento globulare, la separazione non si verifica o è assai più incompleta. Viceversa aggiungendo al sangue siero emoagglutinante, si favorisce la separazione delle due specie di elementi.

Per le stesse ragioni l' aggruppamento globulare tiene, secondo me, grande importanza nella formazione della cosidetta « *cotenna* » del coagulo sanguigno.

Gli antichi salassatori chiamarono, come è noto, « *cotenna o crosta infiammatoria* » lo strato superiore bianco giallastro, formato da fibrina coagulata che si osserva nel coagulo del sangue estratto dai vasi, in speciali condizioni morbose. Si attribuisce dai patologi la formazione della cotenna alla ritardata coagulazione del sangue in certi stati patologici. Normalmente, si dice, il coagulo è rosso, perchè i globuli rossi del sangue rimangono inclusi nelle maglie della fibrina formatasi rapidamente; quando invece è ritardata la formazione della fibrina, la precipitazione delle emazie ha tempo di effettuarsi parzialmente cosicchè la parte superiore del coagulo non ne contiene e risulta bianca.

Questa spiegazione è insufficente. Infatti il ritardo della coagulazione del sangue nei casi in cui principalmente si osserva la formazione della cotenna (polmonite franca, reumatismo articolare acuto) è assai piccolo. Viceversa poi non si osserva cotenna o è pochissimo evidente nelle malattie in cui la coagulazione del sangue è davvero notevolmente ritardata come ad esempio nel vaiolo, nella peste, nel tifo.

(¹) M. Duval. *Istologia*. Traduz. ital., Torino, 1899, pag. 553.

Del resto si può provare sperimentalmente che un piccolo ritardo nella coagulazione del sangue non è sufficiente a spiegare il fenomeno della formazione della cotenna.

Prendasi una certa quantità di sangue patologico che coaguli con formazione di cotenna e notisi in quanto tempo coagula; prendansi in seguito molti sangui normali e si ritardi, immergendoli in ghiaccio, per un tempo uguale o alquanto superiore a quello impiegato dal sangue patologico per coagularsi. Nei sangui normali non si otterrà cotenna o questa sarà molto meno evidente che nel sangue patologico. Ciò dimostra che il ritardo della coagulazione non è certo il fattore principale nella formazione della crosta infiammatoria. Si può invece ottenere facilmente la produzione del fenomeno aggiungendo al sangue normale siero fortemente emoagglutinante e ritardando la formazione del coagulo.

Devesi dunque ritenere che l'autoemo-agglutinazione è un fattore importantissimo e forse il principale della formazione della crosta infiammatoria nel coagulo sanguigno.

Credo utile di aggiungere ancora poche parole sulla tecnica della sedimentazione sanguigna spontanea a scopo di indagine clinica.

I metodi che si impiegano più comunemente sono tre: il metodo di *Biernacki*, quello di *Marcano* e quello di *Grawitz*.

Biernacki [1] introduce l'ago di una siringa di vetro in una vena dell'avambraccio e aspira una certa quantità di sangue che versa immediatamente dopo in una piccola provetta cilindrica graduata, contenente uno a due milligrammi di ossalato sodico in polvere e nella quale una colonna sanguigna di 20 mm. di altezza misura un centimetro cubo.

Agita poi il miscuglio di sangue e ossalato, tappa il recipiente, lascia 48 ore in riposo e legge in seguito il volume del sedimento globulare, comparandolo a quello della intera colonna sanguigna iniziale.

Marcano [2] impiega un piccolo apparecchio che egli chiama *emostereometro* e che si compone di due parti: una pipetta di 15 cm. di lunghezza che porta tre segni coi numeri, *25*, *50* e *100* corrispondenti

(1) Loc. cit.
(2) Loc. cit.

alla capacità in millimetri cubi, e un piccolo vaso sedimentatore graduato che presenta tre divisioni principali corrispondenti alla capacità interna di *25*, *50* e *100* millimetri cubi e che sotto al segno *50* è diviso in 10 parti della stessa capacità (5 mm^3). Si aspirano colla pipetta 25 mm^3 del sangue che esce dalla puntura di un dito, come si usa fare per il conteggio dei globuli. In seguito si aspira colla stessa pipetta fino al segno 100, la soluzione seguente:

Acqua dist. / Solfato di soda } D = 120	cmc.	100
NaCl	gr.	1
Formol	cmc.	5

Si versa poi con precauzione il liquido contenuto nella pipetta, nel vaso sedimentatore nel quale raggiungerà naturalmente il segno 100. Dopo 24 ore si legge il numero di divisioni occupato dal sedimento globulare. Questo numero moltiplicato per *4* ci dà il volume di sedimento globulare per cento di sangue.

Grawitz (1) infine si serve di piccoli tubetti cilindrici di vetro aperti alle due estremità, a lume ben uniforme, che immerge prima di adoperarli in ossalato di soda in polvere, così che un piccolo strato del sale rimanga depositato sulla parete interna e inferiore del tubetto tenuto orizzontalmente. Avvicinando poi uno degli estremi del tubo tenuto sempre orizzontale al sangue che esce dalla puntura di un dito o del lobulo dell'orecchio, lascia penetrare alcune goccie del sangue stesso. Immediatamente dopo infigge l'estremo per cui è entrato il sangue in cera o paraffina molle, dispone il tubetto verticalmente, lascia che si formi il sedimento globulare e misura dopo 24-48 ore il volume di questo e della massa totale del liquido applicando esternamente al tubo una scala, di cui fa corrispondere lo zero col livello inferiore del sedimento.

A ciascuno dei tre metodi si può muovere qualche appunto. Quello di *Biernacki*, che io credo del resto superiore per esattezza agli altri, presenta l'inconveniente della necessità di pungere una vena per procurarsi il sangue sufficiente, ciò che nuoce assai alla praticità del procedimento per il tempo che richiede, per non essere possibile eseguire una lunga serie di ricerche sullo stesso soggetto e perchè non di rado, in casi patologici, il sangue coagula parzialmente prima che si abbia potuto mescolarlo bene con ossalato.

---

(1) Loc. cit.

Col metodo di *Marcano* non è possibile assolutamente tener conto della rapidità e della curva della caduta globulare perchè la mescolanza del sangue con un altro liquido, specie per l'azione ostacolante del formol sull'aggruppamento globulare, modifica profondamente il decorso della sedimentazione sanguigna. Inoltre il formol al 3 °/₀ non fissa, come mostra di credere *Marcano*, rapidamente i globuli rossi. Misurazioni del loro diametro prima e dopo l'azione del liquido di *Marcano* ci hanno dimostrato che, specie in casi patologici, possono subire un cambiamento di volume notevolissimo. Nè è possibile impiegare liquidi fissatori più energici per la facilità con cui questi producono precipitati di corpi albuminoidi del siero sanguigno.

Il metodo di *Grawitz* che presenta il vantaggio di essere molto semplice e pratico, dà risultati meno esatti e meno costanti che gli altri due. Non potendosi con questo metodo mescolare intimamente il sangue coll'ossalato sodico, è necessario supplire con un eccesso del sale, per evitare la formazione di coaguli; e, naturalmente, questa specie di saturazione del sangue con ossalato modifica le proprietà isotoniche del siero e influenza il volume dei globuli. Di più per la strettezza dei tubi, la sedimentazione completa non di rado richiede più di 48 ore, specie quando il sangue è molto ricco di globuli.

Una modificazione molto semplice e comoda del metodo di *Biernacki* è la seguente di cui mi sono ripetutamente servito con buoni risultati.

In una comune pipetta di *Pasteur* si lasciano cadere alcuni cristallini di ossalato sodico, corrispondenti presso a poco a due milligrammi del sale, in modo che questi vadano a fermarsi nella parte più ristretta del tubo. Si aspira con questa pipetta il sangue da una buona puntura del dito fatta con una lancetta da salasso. Il sangue entrando passa attraverso ai cristallini di ossalato sodico, sciogliendoli lentamente. Estratta una certa quantità di sangue, si tappa col dito o con cera la punta della pipetta e si aiuta la soluzione completa del sale per mezzo di un filo di platino o di rame. Immediatamente dopo si lascia cadere il sangue in una piccola provetta a piede, graduata, dove avviene la se-

dimentazione. Il diametro di questa provetta deve essere di 8 mm. per le ragioni esposte sopra.

Usando pipette graduate può effettuarsi, come è facile comprendere, la sedimentazione sanguigna nella pipetta tappata al suo estremo inferiore per infissione in cera molle, senza bisogno di ricorrere ad altro recipiente.

*
* *

Riassumendo, possiamo formulare i risultati delle osservazioni e ricerche esposte sopra, nel modo seguente:

Durante la colorazione vitale del sangue col bleu di metilene boracico si sogliono presentare nel protaplasma leucocitario numerose granulazioni basofile metacromatiche. Esse devono interpretarsi come un fenomeno mortale dovuto a cromatolisi. I granuli neutrofili dei leucociti si tingono in azzurro; la loro colorazione è labile. Così pure alcuni globuli rossi assumono una intensa colorazione azzurra, però la abbandonano in seguito di nuovo se il sangue non venga fissato. In preparazioni dei globuli rossi nucleati del piccione o della tartaruga si colora dopo certo tempo il nucleo, ma il protoplasma resta incoloro. In questo si notano però costantemente piccole granulazioni basofile addossate quasi sempre alla parete esterna della membrana nucleare, in corrispondenza dei poli del nucleo. Possono riscontrarsi anche libere nel protoplasma e allora si presentano coll'aspetto di quelle descritte sotto il nome di pseudoematozoari.

Nello studio della eosinofilia e della reazione jodofila dei leucociti è necessario unificare i criteri che servono di base all'indagine, perchè altrimenti i dati sperimentali forniti dai diversi autori non saranno comparabili come non lo sono sempre quelli che si trovano nelle memorie pubblicate su questi argomenti. Nello studio della eosinofilia è necessario sopratutto tener conto della grandezza dei granuli eosinofili e della qualità delle sostanze coloranti.

La curva di sedimentazione dei globuli rossi del sangue è influenzata dal loro modo di aggrupparsi, diverso in casi distinti. L'aggruppamento fisiologico (disposizione a pila) o patologico (auto agglutinazione) degli eritrociti ci spiega il

fatto della caduta più rapida dei globuli rossi per rispetto ai bianchi nel plasma sanguigno. La autoemo-agglutinazione ci spiega altresì il meccanismo di formazione della crosta infiammatoria o cotenna del coagulo sanguigno. La sedimentazione del sangue è pure influenzata dalla grandezza del recipiente in cui si effettua.

Lima, 15 novembre 1903.

Spiegazione delle figure.

Tutte le figure, meno la fig. 6, rappresentano la colorazione vitale del sangue col bleu di metilene boracico secondo la tecnica descritta. I singoli elementi sono copiati fedelmente, però ravvicinati fra loro per comodità di dimostrazione. L'ingrandimento è di 1000 diametri.

FIGURA 1. — Sangue umano normale dopo 15 minuti di colorazione. — *a* = leucociti neutrofili. — *b* = leucocito eosinofilo.

FIGURA 2. — Sangue umano normale dopo un'ora di colorazione. — *a* = leucociti neutrofili, di cui uno con piccole granulazioni sarcodiche. — *b* = eosinofilo. — *c* = globuli rossi che cominciano a colorarsi col bleu di metilene.

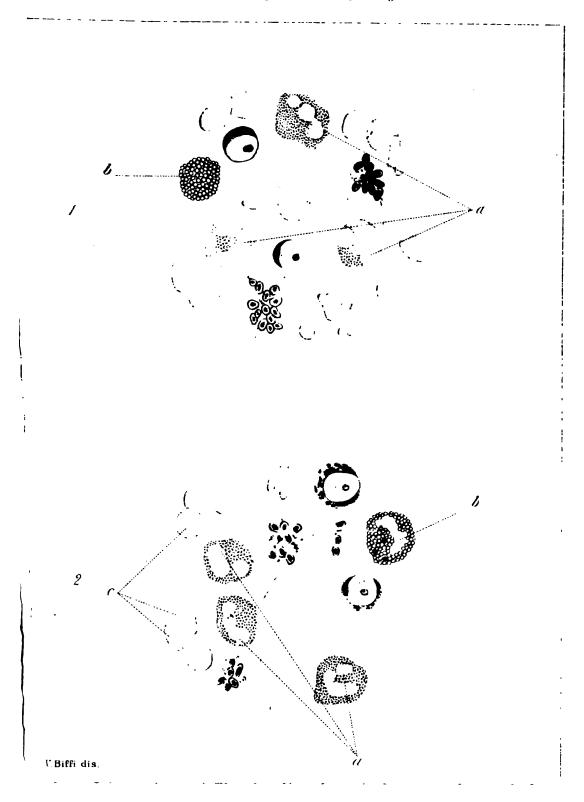
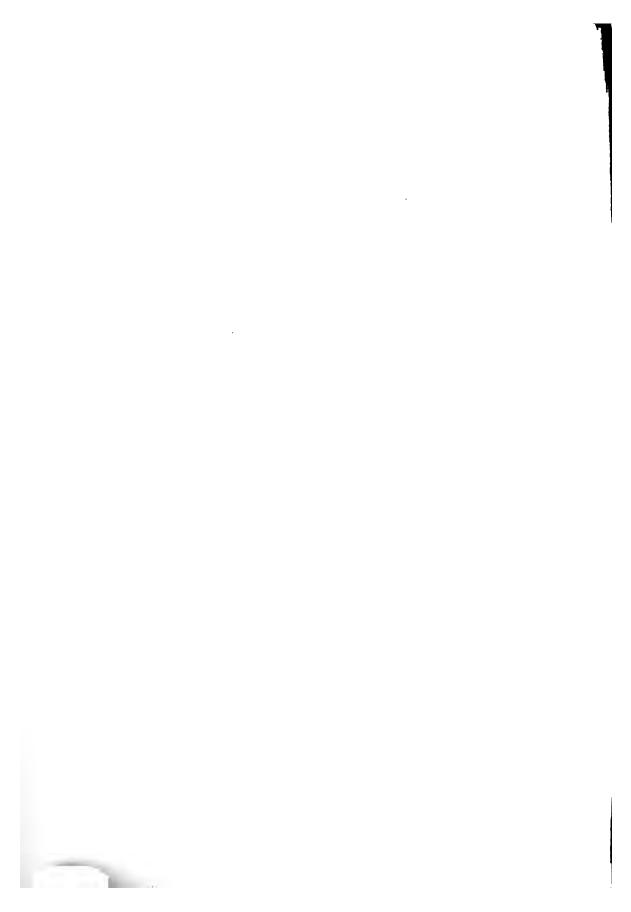
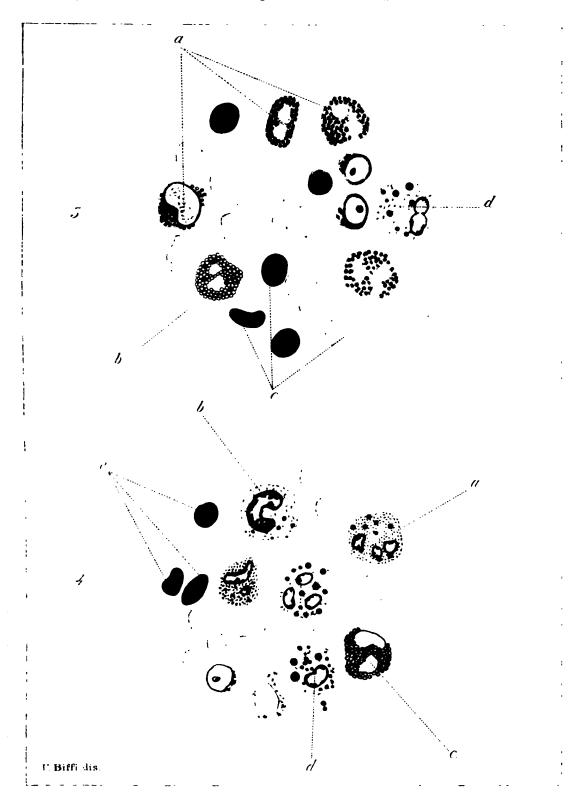
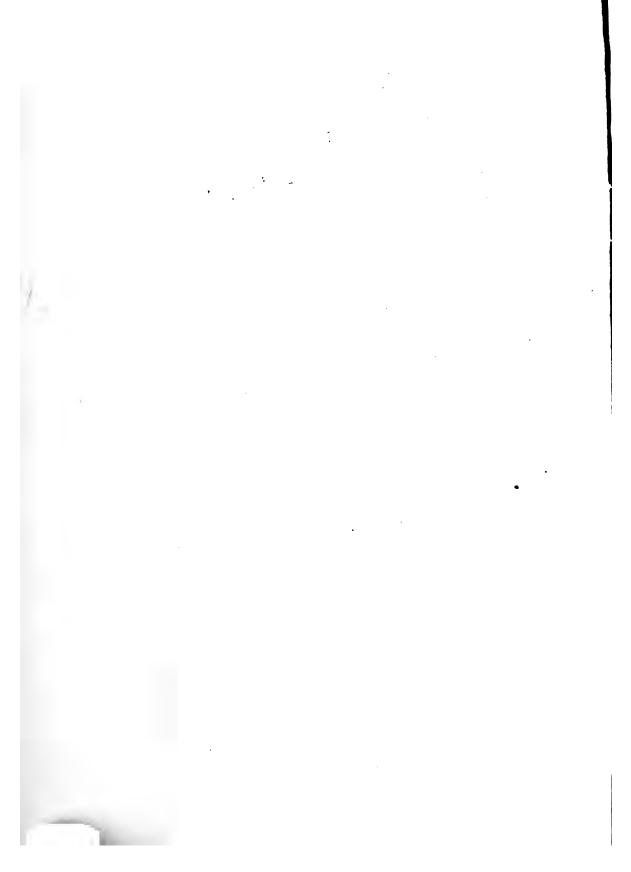
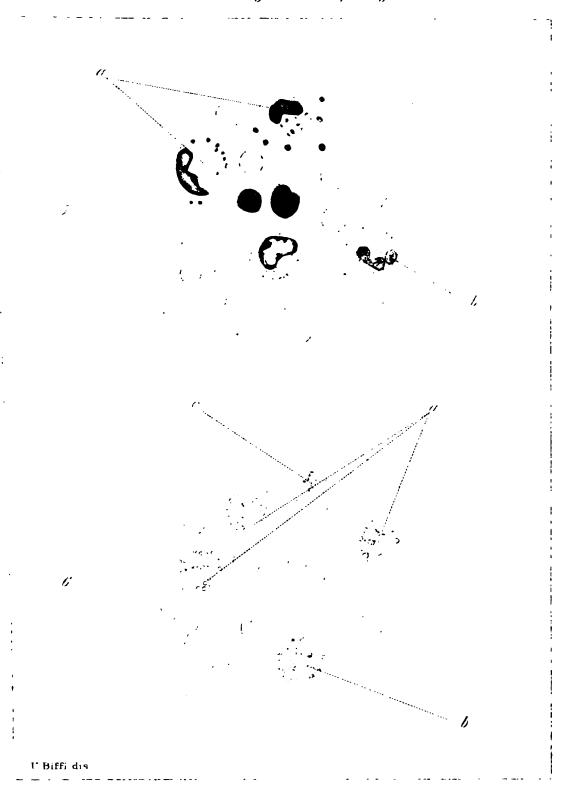
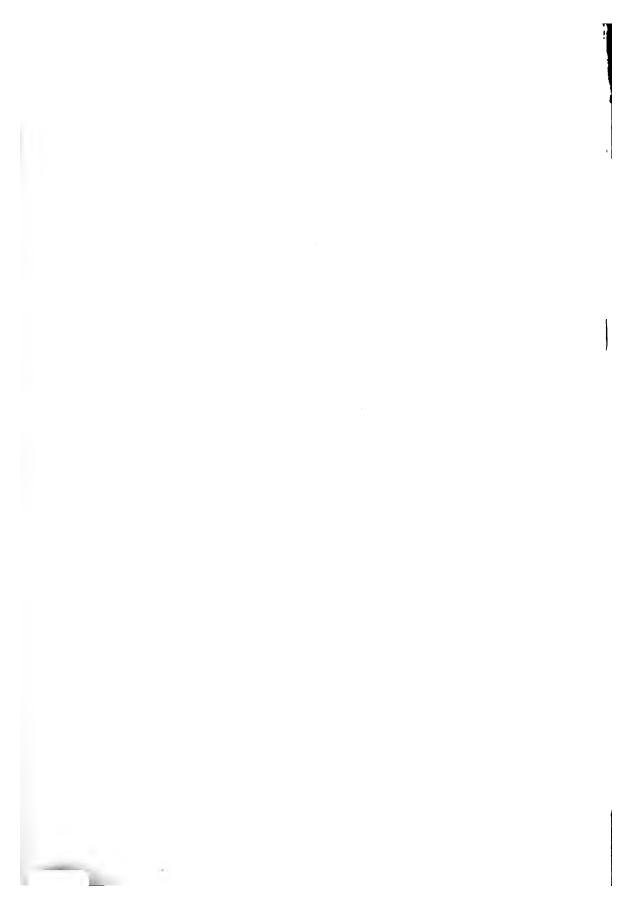
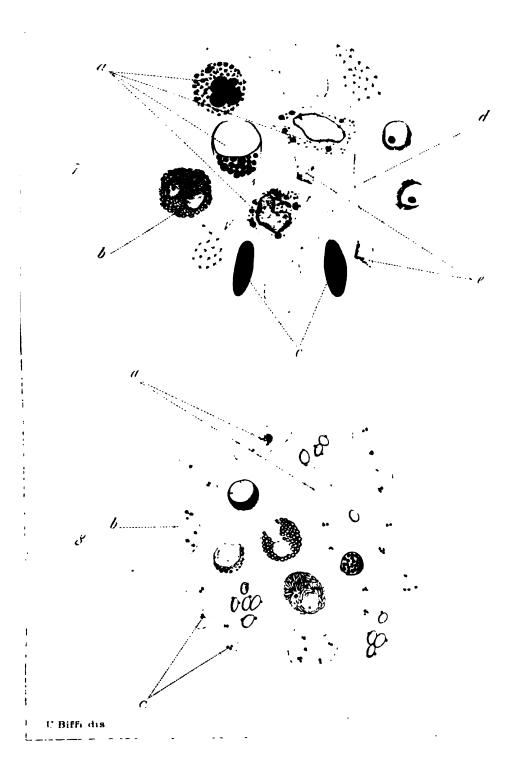
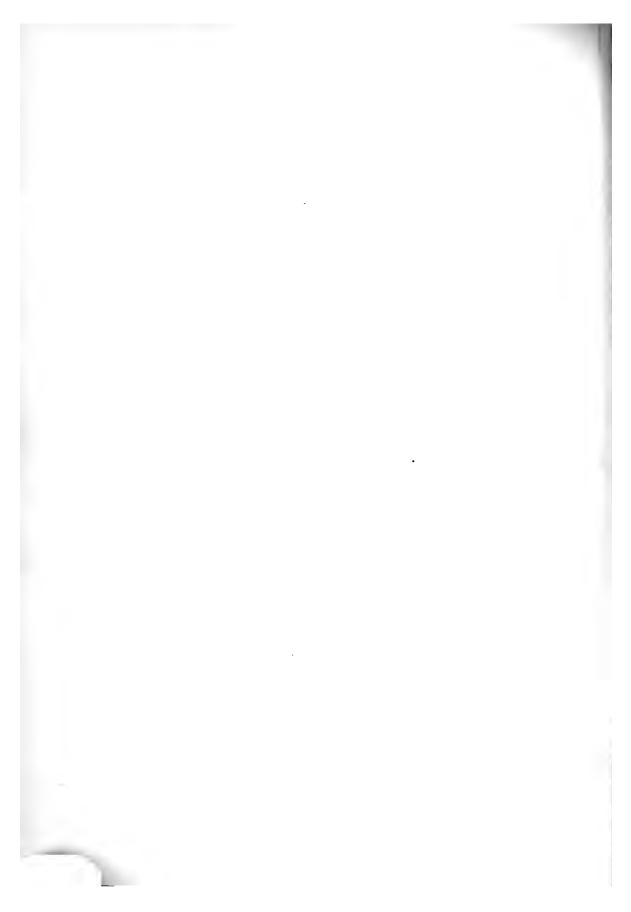
FIGURA 3. — Sangue umano normale dopo 5 ore di colorazione. — *a* = leucociti neutrofili pieni di granulazioni sarcodiche. — *b* = eosinofilo. *c* = globuli rossi colorati intensamente in bleu. — *d* = leucocito rigonfiato, contenente granulazioni sarcodiche e granuli neutrofili non colorati.

FIGURA 4. — Sangue umano normale dopo 24 ore di colorazione. — *a* e *b* = neutrofili contenenti gocciole sarcodiche. — *c* = eosinofilo. — *d* = leucocito disfatto colle granulazioni neutrofile e le sarcodiche sparse a sciame intorno al nucleo. — *e* = globuli rossi cianofili.

FIGURA 5. — Sangue umano normale dopo 5 giorni di colorazione. — *a* = leucociti neutrofili deformati con granulazioni sarcodiche sbiadite. — *b* = eosinofilo disfatto.

FIGURA 6. — Sangue umano normale dopo 24 ore di soggiorno del preparato in camera umida. — Senza colorazione. — *a* = leucociti neutrofili con granuli sarcodici. — *b* = eosinofilo. — *c* = linfocito.

FIGURA 7. — Sangue di lama dopo 12 ore di colorazione vitale. — *a* = leucociti con gocce sarcodiche. — *b* = eosinofilo. — *c* = globuli rossi colorati intensamente in bleu. — *d* = globulo rosso gigante. — *e* = globuli rossi alterati.

FIGURA 8. — Sangue di piccione dopo 15 minuti di colorazione vitale. — *a* = globuli rossi con nucleo colorato. — *b* = globulo rosso con granulazioni basofile libere nel protoplasma. — *c* = globuli rossi con granulazioni basofile aderenti ai poli del nucleo.

Dott. U. Biffi - *Cause d'errore in alcune indagini ematologiche ecc.*

Dott. U. Biffi - *Cause d'errore in alcune indagini ematologiche ecc.*

Dott. U. Biffi *Cause d'errore in alcune indagini ematologiche ecc.*

Dott. U. Biffi *Cause d'errore in alcune indagini ematologiche ecc.*

A PROPOSITO DI QUANTO SCRIVE IL DOTT. BIFFI SULLA REAZIONE JODOFILA.

NOTA DEL DOTT. G. PIERACCINI.

Se piace di chiamare *jodofilo* tutto ciò che nei leucociti o nel plasma sanguigno può assumere coll' jodio una colorazione che dal giallo-pallido vada fino al bruno e al rosso-mogano, allora la qualifica *jodofilo* nello stretto senso letterale — e con concezione nuova — può comprendere insieme a tutte le altre granulazioni leucocitiche, anche le granulazioni eosinofile. Ma si erra, se si pensa e si scrive (come altra volta il dott. *Biffi*), che gli scienziati abbiano fino ad oggi inteso definire in tal senso la *reazione jodofila*. Per granulazioni jodofile — e quindi per reazione jodofila — si sono considerate particolari granulazioni intra ed extra-cellulari, piccole masserelle di sostanza non ancora bene definita, che collo jodio assumono colorazione decisa, spiccata, che da un rosso-bruno va ad un rosso-mogano.

Il fondamento della mia nota critica (*Sperimentale: Archiv. di biologia normale e patologica*, Fasc. 5-6, 1902) allo scritto del *Biffi* (*Policlinico*, 1901) s' imperniava tutto quanto su questa considerazione: « che è verissimo che anche le granulazioni eosinofile possono essere colorate dall' jodio (in gialliccio pallido), ma che è altresì tanto vero che queste granulazioni non assumono mai una colorazione rosso-bruna, quale si dà appunto come caratteristica della reazione jodofila » (pag. 649 del citato mio lavoro). L' affermazione del *Biffi* che le granu-

lazioni jodofile intra- ed extra-cellulari dei leucociti siano identiche alle granulazioni eosinofile, la giudicai errata.

Il dott. *Biffi* nella sua prima pubblicazione aveva corso troppo oltre identificando senz'altro granulazioni jodofile ed eosinofile. Egli si era fondato sul colorito giallognolo (vedi tavole annesse alla citata mia nota critica) che le granulazioni eosinofili assumono in contatto dell'jodio, e la sua affermazione sulla identità di dette granulazioni era precisa, assoluta; era la parte fondamentale, l'anima, a così dire, della sua tesi.

Oggi il dott. *Biffi* è il primo a convenire di avere in parte errato e lo dice chiaramente quando, parafrasando *Pappenheim*, scrive: « non è jodofilo tutto ciò che si tinge con l'jodio ». Ed in questo sono pienamente d'accordo coll'egregio Collega; d'accordo quando afferma che la sostanza può presentarsi sotto svariati aspetti (granuli, zolle ecc.) e quando dice che non conosciamo la natura di questa sostanza. Ma col *Biffi* non sono d'accordo che a mezzo, quando scrive: « Forse io avrò ecceduto nel dire che la grande maggioranza degli osservatori ha inteso per sostanza jodofila la eosinofila, per granuli jodofili gli eosinofili ed i pseudo-eosinofili ». No, egregio Contradittore; tengo nota della dichiarazione con cui Ella riconosce di *avere ecceduto* nell'affermazione, ma contesto il resto. Confusione fra le due varietà di granulazioni non è stata fatta fin qui che per errore e da pochi; e la mia nota critica ebbe lo scopo di prevenire appunto la possibilità che l'errore vecchio, ratificato ed illustrato dal *Biffi*, si generalizzasse e perpetuasse. Gli AA. hanno quasi tutti riconosciuto la *personalità* alle granulazioni jodofile, fino da quando *Ehrlich* le individualizzò nel 1883; le granulazioni jodofile hanno diritto d'individualità nè più nè meno delle granulazioni basofile, neutrofile, eosinofile.

Del resto la prima concezione che delle granulazioni jodofile ebbe il *Biffi*, è molto diversa dalla seconda. L'A. scriveva nel 1901: « le granulazioni jodofile intra- ed extra-cellulari dei leucociti, *corrispondono perfettamente nella maggior parte dei casi e forse in tutti*, alle granulazioni eosinofile od a quelle

pseudo-eosinofile ». Oggi a questa dicitura si sostituisce quest'altra: « Resta sempre in me la convinzione profonda che *frequentemente* i granuli jodofili degli autori corrispondono agli eosinofili ed ai pseudo-eosinofili ».

Ma anche l'attuale opinione del *Biffi* non è ammissibile. O i granuli jodofili corrispondono agli eosinofili o non vi corrispondono; non vi è, nè vi può essere tendenza media: se vi corrispondono una volta sola, debbono per necessità corrispondervi sempre. Cos'è questo capriccio della sostanza jodofila, che ora s'identifica colla sostanza eosinofila, ed ora no?

Più logica apparve l'affermazione *Biffi* nel suo primo lavoro, in cui identificavansi senz'altro le due varietà di granulazioni e si proponeva anzi la nuova denominazione unificatrice di « *granulazioni jodo-eosinofile* ». Allora il *Biffi* scrisse: « Dopo la dimostrazione da me data colle presenti indagini e considerazioni della *identità* fra granuli eosinofili ed jodofili » ecc. ecc. (pag. 8 del citato lavoro *Biffi*).

* * *

Nella seconda parte del suo lavoro il *Biffi* passa dalla difensiva alla offensiva, e critica la mia critica.

Egli dice: « Io non descrivo le granulazioni della sostanza jodofila nel modo che indica il *Pieraccini*, nè affermo che la sostanza jodofila si presenti solo sotto forma di granuli. Soprattutto poi non cerco di dare nel mio lavoro una definizione della sostanza jodofila ».

Io ho riletto il mio scritto del 1902 ed ho trovato che neppure con frase incidentale, attribuisco al *Biffi* idee o definizioni sulla natura della sostanza jodofila. Ciò è tanto vero che il *Biffi* non ha citato il brano o le parole che Egli vuole incriminare.

Nel mio lavoro non parlai di pseudo-eosinofili; è verissimo il richiamo che mi fa il *Biffi*. Ma poco in verità ne parlò anche il *Biffi*. Di più, movendo io una critica, mi tenni alla brevità, prendendo a considerare la parte fondamentale

del lavoro. *Biffi* infatti intestò il suo scritto colle parole: « Sulla natura e sul significato delle granulazioni jodofile e di quelle eosinofile nei leucociti », e coerentemente al titolo svolse l' argomento per ciò che si riferiva a queste due varietà di granulazioni, poco occupandosi delle pseudo-eosinofile. E perchè me ne doveva occupare io?

A me bastava avere dimostrato erronea la tesi del *Biffi*, (ed in questa convinzione oggi permango, rafforzato dalla affermazione odierna del *Biffi*, che in fatto d' identità fra granulazioni jodofile ed eosinofile esprime ora un giudizio molto diverso dal primitivo), a me bastava, dico, avere dimostrata erronea la tesi del *Biffi*, prendendo di mira il più; il meno cadeva di conseguenza. Precisamente come faccio oggi in questa nota di replica; mi limito al succo delle cose.

Un' ultima considerazione ed ho finito. Il dott. *Biffi* si chiede: « Perchè il *Pieraccini* nel controllare alcune delle mie osservazioni non si è servito della *tecnica precisa* indicata da me? » Eh! per la semplice ragione che il dott. *Biffi* si era dimenticato descriverla! Ed io nella mia prima nota critica diceva in proposito: « Il *Biffi* sottoposto il preparato all'azione dell'jodio (*come, per quanto tempo, l'A. non ce lo dice*) e precisata la posizione dei granuli.... ».

Il dott. *Biffi* ha riparato oggi a questa dimenticanza; ma nella seconda pubblicazione descrivendo un metodo di colorazione che Egli dice semplice e buono (miscela a parti uguali di una soluzione satura di jodio in xilolo e di una soluzione molto densa di balsamo del Canadà pure in xilolo) non dice se negli studii che si riferiscono alla prima pubblicazione fu pure questo il metodo di colorazione seguito.

Il dott. *Biffi* si dà premura di far notare al *Pieraccini*: « i varii metodi di colorazione jodica dànno resultati marcatamente diversi ».

Benissimo! ma il dott. *Biffi* non mi rimproveri oggi di non avere usato nel mio controllo il metodo da lui prescelto, in quanto che neppure adesso sappiamo di quale colorazione Egli si servì nel lavoro del 1901.

Nelle mie ricerche di controllo (1902) usai varii metodi di colorazione (esposizione dei vetrini ai vapori d'jodio per periodi di tempo più o meno lunghi; colorazione con *Lugol;* soluzione gommosa jodica), ed acquistai la convinzione della erroneità della tesi sostenuta dal dott. *Biffi*, appunto attraverso a multiple e svariate indagini. Anzi, non conoscendo il metodo di colorazione seguito dal *Biffi*, fu ben per questo che dovetti ricorrere a tutti quei metodi che sono più comunemente noti e che furono apprezzati e raccomandati dagli AA., che fin qui si ebbero ad occupare delle granulazioni jodofile.

[Dall'Istituto di Patologia generale della R. Università di Padova diretto dal Prof. I. Salvioli].

Dott. RODOLFO VIGLIANI, Aiuto.

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLO SVILUPPO DELLE FIBRE ELASTICHE NELLE CARTILAGINI.

La perfezione raggiunta nella tecnica istologica ed i nuovi metodi di colorazione trovati in questi ultimi tempi mi hanno fatto sperare di potere, riprendendo questo studio, portare un contributo alla soluzione del problema tanto dibattuto.

Da oltre mezzo secolo si agita fra gli istologi la questione sulla origine del tessuto elastico; e quantunque una serie rilevante di autori si sieno occupati dell'argomento con molto studio e diligenza, pure essi ottennero dei risultati contradittori, tantochè anche oggidì non fu detta ancora l'ultima parola in proposito.

Fino dal 1839 *Schwann* nelle sue « Mikroskopischen Untersuchungen, » ammetteva che l'origine del tessuto elastico si dovesse far risalire ad allungamento, ramificazione e sfibrillamento di cellule elementari; mentre *Gerber* un anno più tardi indicava come principio delle fibre elastiche la sostanza intercellulare.

Henle dapprincipio sosteneva l'opinione di *Schwann*, ma nel 1841 nella sua « Allg. Anatomie » ammetteva come possibili ambedue i modi di formazione; più tardi si schierò con

quegli autori che ponevano la libera formazione delle fibre elastiche nella sostanza intercellulare.

Nel 1851-53 *Virchow* e *Donders* fecero delle ricerche dalle quali risultava che le fibre elastiche derivavano da protuberanze delle cellule; e ciò si ammetteva in base ad una opinione allora dominante, che cioè la membrana cellulare fosse necessaria per l'esistenza della cellula. In seguito quando si venne a conoscere che la membrana non costituisce una parte integrante della cellula e che quindi può anche mancare, le teorie di *Virchow* e *Donders* furono scosse, e ritornò in campo l'opinione contraria che pone l'origine delle fibre elastiche nella sostanza fondamentale. Di questo parere sono *H. Müller*, *Henle*, *Reichert*, *Kölliker*, *Leydig*, *Frey*, *Rabl-Rückhard*. *Rabl-Rückhard* nel 1863 fece le sue osservazioni sulla cartilagine dell'orecchio umano in diversi stadi di sviluppo, e sulla parte jalina ed elastica della cartilagine aritenoide dei bovini, e si convinse che il tessuto elastico si forma nella sostanza fondamentale per una trasformazione della stessa. L'Autore poi dimostrò che le fibre non derivano da alcuni granuli disposti in serie che più tardi si riunirebbero; ma al contrario esse appaiono fin dal principio come fibre, le quali a poco a poco si ramificano, formano anastomosi e crescono in grossezza. *Kolliker* nel suo « Handbuch der Gewebelehre des Menschen » ammette che le fibre elastiche derivino da una speciale trasformazione della sostanza fondamentale collagena. Nei legamenti elastici egli crede che le fibre si sviluppino subito nella loro integrità benchè da principio sieno di una estrema sottigliezza; nelle cartilagini elastiche invece si avrebbe una formazione di fibre in seguito ad una disposizione in fila di granuli. *Ranvier* fece le sue ricerche sulla lamella interna della guaina dei grossi nervi, come pure sulla cartilagine aritenoide nel punto di passaggio fra la parte jalina e la parte elastica, e concluse che la trasformazione della sostanza jalina ha luogo in vicinanza della capsula cellulare, e che la sostanza elastica appare dapprima in forma di granuli i quali a poco a poco crescendo si uniscono per formare le fibre.

Brunn e *Kollmann* furono pure due validissimi sosteni-

tori delle teorie dell' origine delle fibre elastiche dalla sostanza fondamentale.

In seguito agli ammaestramenti di *M. Schultze* sulla attività formativa del protoplasma, una serie di ricercatori esposero delle opinioni contrarie alle precedenti. Infatti *Boll* nelle sue ricerche sulla struttura dei tendini osservò che vi sono delle cellule connettive di una forma speciale appiattita, il di cui protoplasma può a poco a poco scomparire completamente, mentre in suo luogo compare una chiara lamina elastica.

O. Hertwig nel 1879 ricercò lo sviluppo del tessuto elastico nella cartilagine, e per questo scopo si servì del padiglione dell' orecchio umano e di embrioni animali. Egli si propose la questione del rapporto che esiste fra le fibre elastiche che si sviluppano e le cellule delle cartilagini embrionali, e concluse che dette fibre sorgono immediatamente dopo il primo apparire della sostanza fondamentale e quasi sempre alla superficie del protoplasma. Le cellule che formano le prime fibre elastiche sono ordinate in serie perpendicolari alla superficie della cartilagine; ogni serie dà origine a delle lunghe fibre disposte intorno alle cellule ed aventi la medesima direzione. Questi rapporti che hanno tra loro gli elementi istologici parlano per un' origine delle fibre dal protoplasma cellulare. È la stessa proprietà formativa del protoplasma che dà origine alla sostanza elastica.

Alle ricerche di *Hertwig* si connettono quelle di *Deutschmann*, il quale studiò la cartilagine aritenoide del bue e concluse che le fibre elastiche derivano dall' intera capsula cartilaginea come pure dal protoplasma.

Schwalbe e *Gerlach* nello sviluppo delle fibre elastiche dettero grande importanza alle cellule, tantochè il secondo di tali autori ammise che una cellula col distruggersi del suo nucleo può essere completamente trasformata in sostenza elastica.

Sudakewitsch ammetteva che alla formazione delle fibre elastiche prendessero parte tanto il nucleo che il protoplasma; *Kuskoff* ne spiegava l' origine con una attività formativa dei

nuclei cellulari, dopochè *Waldeyer* aveva ammesso come possibile questo modo di sviluppo.

Heller giovandosi di una nuova colorazione specifica all'orceina studiò la cartilagine dell'orecchio e quella aritenoide, e si convinse che nella prima le fibre elastiche si sviluppano dalla sostanza intercellulare, nella seconda dalle cellule.

S. Pansini in due lavori pubblicati il primo nel 1887, il secondo nel 1891 dimostrò che l'origine del tessuto elastico si deve fare risalire alle cellule, e che il processo di trasformazione consiste in un allungamento delle cellule e nella loro fusione per le estremità.

A. Spuller asserendo che le fibre elastiche provengono dalle cellule, dimostrò che esse appaiono da principio sotto forma di granuli posti nel mezzo di un reticolo protoplasmatico.

G. Loisel nel 1897 fece delle ricerche sui legamenti elastici, sulle cartilagini elastiche e sulle guaine lamellose dei nervi. Egli riscontrò che le cellule di questi tessuti (chiamate cellule elastogene) danno origine sulla loro superficie ad un gran numero di fibrille le quali presto si rendono indipendenti dai corpi cellulari. In seguito tanto nell'interno delle fibrille quanto nel protoplasma appaiono dei granuli di natura elastica che poi si trasformano in fibre.

M. Gardner nel 1897 studiò tale argomento nelle membrane fetali di maiale, pecora, coniglio, cavia; ed in quello strato di cellule che si trovano fra l'amnios ed il corion, osservò comparire nel protoplasma dei granuli sferici od irregolari che non hanno alcuna relazione col nucleo e che si uniscono più tardi in sottili fibre, le quali si continuano da una cellula all'altra per mezzo dei prolungamenti protoplasmatici.

Retterer osservò che la sostanza elastica si origina e cresce a spese della rete cromofila, e questa si rigenera dal ialoplasma; e conclude che la fibra elastica è una formazione intraprotoplasmatica di una intera serie di cellule, e deriva da alcuni segmenti che poi si riuniscono.

Hansen studiò la genesi di alcune sostanze fondamentali

del tessuto connettivo, ed a proposito delle fibre elastiche asserisce che esse derivano da granuli elastici i quali si formano sia entro le cellule come fuori di esse. E più avanti sostiene che le sostanze fondamentali al pari delle cellule devono essere considerate come un materiale vivo, perchè esse possono spiegare entro certi confini ed indipendentemente dalle cellule, una attività formativa.

Linser studiò la questione nei polmoni dell'uomo e dei mammiferi e conchiude che le fibre elastiche sorgono per una differenziazione delle ordinarie fibrille connettive.

Iores occupandosi della rigenerazione e dello sviluppo delle fibre elastiche, fa notare gli intimi rapporti che esistono fra cellule e fibre, e conclude che queste ultime hanno origine dai prolungamenti cellulari in seguito a speciali trasformazioni. Però nella rigenerazione dà grande importanza alle fibre elastiche preesistenti.

Rizzo fece le sue ricerche nel cuore degli embrioni di pollo. Egli afferma che gli elementi elastici sorgono come fibre e ne fa un'accurata descrizione topografica, ma non accenna ai rapporti che esistono fra fibre e cellule.

Acquisto trovò le prime tracce della sostanza elastica nelle pareti dell'aorta di un embrione di pollo al 7° giorno compiuto di incubazione, e le descrisse sotto forma di granuli che poi si riuniscono in fibre.

Pezzolini adoperò come materiale di osservazione degli innesti cutanei e delle semplici cicatrici. Egli riscontrò, come altri avevano visto in precedenza, che in questi tessuti le prime fibrille elastiche di rigenerazione appaiono fra il 60° 70° giorno e sono sottili, pallide, ondulate; di più trovò che mentre esse si trovano dapprima nelle parti laterali delle cicatrici, e nelle parti centrali fanno difetto; in quelle cicatrici invece che nella loro parte centrale a cagione del praticato innesto racchiudono delle fibre elastiche adulte, contemporaneamente che ai margini si vedono apparire sottili fibre elastiche di nuova formazione anche in vicinanza delle vecchie fibre elastiche trapiantate. Perciò se nel mezzo di una piaga s'innesta del tessuto elastico normale, questo in epoca tardiva

si fa centro di rigenerazione di fibre elastiche nuove. Ed infatti l'A. trovò delle fibrille rigenerate che erano in continuazione diretta colle vecchie, oppure che si staccavano dai lati ad angolo acuto. Vide inoltre monconi di fibre adulte continuarsi e dividersi in due o tre fibrille sottili che penetravano nel giovane connettivo cicatriziale. Perciò conchiude che le fibrille neoformate si originano dalle preesistenti.

Iwanoff studiò l'origine del tessuto elastico nell'utero durante la gravidanza. Tra i fasci di fibre muscolari neoformatesi egli constatò la presenza di numerosi granuli elastici disposti nel mezzo di una sostanza amorfa che egli ritenne far parte del protoplasma cellulare. Vide inoltre che questi granuli si disponevano in una linea diritta ed unendosi formavano una fibrilla elastica.

Keigi Sawada osservò la distruzione e la rigenerazione delle fibre elastiche nel polmone in vari stati morbosi, e quantunque non possa negare che esistono intimi rapporti fra cellule connettive e fibre elastiche, pure non ammette che queste si originino da quelle. Afferma inoltre che le nuove fibre raramente hanno aspetto granuloso e si presentano di solito omogenee.

Taddei studiò la rigenerazione delle fibre elastiche nelle cicatrici delle vene e della cute, e lo sviluppo embrionale nelle aorte di embrioni di pecora. Egli osservò tanto in un caso come nell'altro che esse appaiono come fibrille omogenee, sottilissime, affilate alle estremità e non ramificate. Le prime fibrille elastiche si formano a spese del protoplasma e dei prolungamenti delle cellule elastogene.

Da quanto ho esposto più sopra risulta che fra le tante opinioni che esistono su tale problema, risaltano maggiormente due correnti principali. Una serie di ricercatori fanno derivare il tessuto elastico dalla sostanza fondamentale per mezzo di trasformazioni chimiche e fisiche; all'incontro altri autori nella genesi del tessuto elastico danno grandissima importanza agli elementi cellulari; ma le opinioni di questi ultimi sono discordi sulla parte della cellula che dà luogo alla formazione del tessuto elastico. Inoltre anche dai lavori

più recenti risulta che esistono disparità di vedute sul modo di originarsi delle fibre; perchè alcuni le ritengono derivate da granuli disposti in fila, altri le considerano fin da principio omogenee.

* * *

Come materiale di studio ho scelto il padiglione dell'orecchio di embrioni umani, di bue, di maiale, di pecora e di cavia. Come mezzi fissatori ho adoperato l'alcool, il liquido di *Müller*, l'acido cromico al 0,2 %, il *Zenker* ed il *Flemming*. Seguendo poi il metodo della maggior parte degli altri ricercatori ho preferito la inclusione (in paraffina) alla dissociazione, appunto per non alterare i rapporti esistenti fra i vari elementi istologici.

Riguardo ai metodi di colorazione mi sono servito di quello di *Martinotti* colla saffranina, di quello di *Weigert* tanto originale che modificato da *Minervini*, di quello all'orceina di *Unna-Taenzer* modificato da *Livini*.

Il primo come è noto consiste nel fissare i pezzi in acido cromico al 0,2 %; le sezioni si lasciano 48 ore in una soluzione idro-alcoolica di saffranina, si disidratano, si rischiarano con olio di garofano e si montano in balsamo. In tal modo le fibre elastiche riescono colorite in bruno intenso, i nuclei in rosso, ed il fondo in rosa. Però questo metodo ora è quasi completamente abbandonato.

Il metodo di *Weigert* ha sul precedente il vantaggio che i pezzi possono essere fissati indifferentemente in alcool, formolo, *Müller*, *Flemming*, e sublimato. La soluzione colorante si apparecchia nel modo seguente: un grammo di fuscina acida e due di resorcina sciolti in cc. 100 di acqua si mettono a bollire in una capsula, indi vi si aggiungono cc. 12 di percloruro di ferro. Si lascia raffreddare la massa e si filtra; ciò che passa attraverso il filtro si getta via; sulla carta bibula resta un precipitato che si riscalda in una capsula insieme a cc. 100 di alcool al 94 %. Si lascia raffreddare, si filtra, si aggiungono cc. 2 di acido cloridrico e dell'alcool

fino a raggiungere i cc. 100. Io lascio le sezioni nella soluzione colorante circa 24 ore, quindi le lavo bene in alcool e le rischiaro in xilolo; se talvolta riuscissero colorate troppo intensamente, per ottenere un fondo abbastanza chiaro, le lavo in alcool ed acido cloridrico. In tal modo le fibre elastiche appaiono colorate in bleu oscuro sopra un fondo molto chiaro; i nuclei non vengono coloriti. Per avere una tinta di contrasto ho adoperato il carmino ammoniacale, il carmino allume e la cocciniglia. Ottenni dei buoni risultati seguendo il metodo consigliato da *Minervini*, cioè trattando le sezioni colorite col metodo *Weigert*, con una soluzione alcoolica di acido cromico all'1 %. In tal modo le fibre elastiche risaltano maggiormente sul tessuto circostante.

Un altro metodo molto apprezzabile è quello all'orceina modificato da *Livini*.

Si apparecchiano la soluzioni seguenti:

Soluzione *A*	alcool comune	cc. 100
	acido cloridrico	cc. 0,50
	acqua distillata	cc. 25
Soluzione *B*	orceina	gr. 1
	acido cloridrico	gr. 1
	alcool assoluto	cc. 100

Al momento della colorazione si aggiungono 30 goccie della soluzione *B* a 7 cc. della soluzione *A*.

Le sezioni si lasciano nella sostanza colorante circa 24 ore; poi vengono lavate in alcool e rischiarate in xilolo. Le fibre elastiche riescono colorite in bruno sopra un fondo chiaro, e come colore di contrasto ho adoperato la cocciniglia ed il carmino litico.

Secondo *E. Wolff* colla colorazione all'orceina lasciando la bottiglia contenente la sostanza colorante aperta per una settimana circa, si avrebbe un aumento nel potere colorante in causa della evaporazione e di altri influssi atmosferici. Io però non ottenni alcun risultato positivo.

Premessi questi pochi cenni intorno ai metodi di indagine seguiti, passo a riferire i risultati delle mie ricerche.

Negli embrioni umani la prima comparsa di tessuto elastico nel padiglione dell'orecchio è molto più precoce di quello che non apparisca dalle osservazioni di *Hertwig* e di *Rabl-Rückhard.* Il primo infatti la riscontra in individui della lunghezza di 150 mm., mentre io la vidi già manifesta in embrioni lunghi 90 mm.; il secondo la fa risalire ad embrioni di 5 mesi di sviluppo laddove io potei osservarla anche in embrioni di 3 mesi. Ora se questi autori non riuscirono a colpire le prime fasi di sviluppo delle fibre elastiche, ciò è dovuto alla imperfezione della tecnica istologica.

Nel padiglione dell'orecchio di un embrione umano lungo 60 mm., praticate delle sezioni trasversali, si osserva quanto segue:

La cartilagine è ben differenziata dal tessuto connettivo circostante; essa consta di un fitto ammasso di cellule con nucleo piuttosto grande, ricco di sostanza cromatica, e con scarso protoplasma poco distinto. Si osservano inoltre delle sottili fibre, a struttura omogenea e solo raramente un poco granulosa, a decorso breve e leggermente tortuoso, le quali se ne stanno alla periferia del protoplasma prolungandosi per un certo tratto anche fuori della cellula; altre volte si avvicinano alquanto al nucleo senza essere con esso in diretto rapporto. Qua e là si possono vedere delle fibre che uniscono a guisa di ponte due elementi cellulari vicini.

Queste fibre hanno la proprietà di colorarsi debolmente anche usando i metodi specifici, e di essere senza ramificazioni.

In un embrione umano più sviluppato lungo 90 mm. le fibre elastiche riescono più evidenti. Esse sono colorite più intensamente, più allungate, mandano già qualche ramificazione ed anastomizzandosi colle altre circondano le cellule. A questo stadio accennano ad avere quella disposizione a maglia che è più spiccata nella cartilagine adulta.

In questa serie di embrioni non ho mai potuto osservare che le fibre si originassero da una disposizione in fila di granuli elastici; solamente nei periodi più avanzati di sviluppo quando le ramificazioni sono più abbondanti, esse vengono

talvolta troncate nell'eseguire le sezioni ed appariscono come punti oscuri. In qualche caso si notano parecchi di questi punti disposti in serie, ma sono sempre dati dalle sezioni trasversali delle fibre elastiche.

In un embrione di pecora lungo 100 mm. la cartilagine è formata da numerose cellule di forma svariata, aventi un nucleo bene distinto nel quale la sostanza cromatica è disposta irregolarmente e con protoplasma a contorni piuttosto incerti. Negli spazi intercellulari si può constatare la presenza di fibrille sottilissime, poco colorabili, a decorso leggermente tortuoso; tali fibre presentano intimi rapporti cogli elementi cellulari, perchè si trovano dentro lo stesso protoplasma, oppure ne costituiscono dei prolungamenti, o ne seguono il contorno.

Alcune volte si notano delle cellule a forma di racchetta con nucleo alquanto allungato che presentano un unico prolungamento, il quale reagisce, benchè debolmente alle colorazioni specifiche. Talvolta tale prolungamento si continua per un certo tratto col margine del protoplasma che reagisce esso pure alla colorazione specifica. Non ho mai veduto una diretta comunicazione fra i nuclei e le fibre.

In queste cartilagini embrionali non esistono ancora le capsule cartilaginee perchè le cellule sono stipate le une accanto alle altre e la sostanza fondamentale si può dire che manchi ancora.

In uno stadio ulteriore di sviluppo (embrione di pecora lungo 128 mm.) si nota che le fibre elastiche tendono a poco a poco a rendersi indipendenti dalle cellule. Infatti queste sono circondate da un anello di sostanza elastica il quale ha solo qualche punto di contatto col corpo cellulare; e se si fanno poi delle sezioni molto sottili, qua e là si possono vedere delle cellule che sono uscite dalle loro nicchie rimanendo però sempre in sito l'anello di sostanza elastica.

In seguito (embrione di pecora lungo 145 mm.) le fibre elastiche formano una rete a maglie poligonali, rete che ha colle cellule soltanto rapporti di contiguità.

Nelle cavie (embrioni di 34,45 mm.) si può constatare

una maniera di sviluppo delle fibre elastiche simile a quello descritto. Si ha cioè la comparsa di sottili fibre unite intimamente al protoplasma e che assumono molto scarsamente la sostanza colorante.

Che il protoplasma cellulare abbia una grande importanza nell'origine delle fibre elastiche si può maggiormente convincersene osservando i preparati di un embrione di maiale lungo 120 mm. La cartilagine è formata da una riunione di cellule aventi un grosso nucleo di forme svariate ricco di sostanza cromofila. Nello scarso protoplasma a contorni non bene definiti e verso le sue parti periferiche si notano delle sottili fibre. Alcune di queste escono in parte dal corpo cellulare, altre sono già staccate completamente. Dove poi le fibre si sono rese indipendenti dalle cellule, ho notato che il protoplasma è ridotto considerevolmente di volume.

In un embrione di bue lungo 150 mm. si nota che le cellule cartilaginee hanno scarso protoplasma munito di prolungamenti talora unici, talora in numero di 4 o 5, ed in tal caso danno alla cellula una forma stellata. Questi prolungamenti hanno i caratteri delle prime fibre elastiche descritte precedentemente in altri preparati, e perciò anche quello di reagire molto debolmente alle colorazioni specifiche, come fu già osservato da molti altri autori. Ma esiste una differenza così notevole nell'assumere le sostanze coloranti fra il tessuto elastico giovane e quello un po' più adulto, che nei primi stadi di sviluppo si dovrebbe parlare di sostanza elastoide, atta a trasformarsi in elastina. Questa trasformazione non avviene in seguito a deposito di granuli, ma bensì in modo uniforme per cui ne risulta fin da principio una fibra.

In uno stadio di sviluppo un po' più avanzato (embrione di bue lungo 160 mm.) si notano ancora delle fibre in connessione col protoplasma cellulare; esse cominciano già ad avere la disposizione a maglia.

Ho visto che qua e là queste fibre presentano delle interruzioni; ma ciò dipende dal fatto che avendo esse un decorso tortuoso non si mantengono sempre in uno stesso piano e vengono troncate talvolta nelle sezioni.

Ho seguìto l'ulteriore sviluppo del tessuto elastico nel padiglione dell'orecchio, ed ho notato che le fibre assumono a poco a poco una direzione trasversale da un pericondrio all'altro, sono parallele fra loro e limitano degli spazi entro ai quali stanno delle serie di cellule che hanno la stessa direzione. Nel loro decorso sono leggermente tortuose, rasentano le superfici cellulari e mandano alcuni rami collaterali che partono dal tronco ad angolo acuto e che si anastomizzano colle fibre vicine. Verso le parti laterali esse vanno assottigliandosi, si diradano e si perdono fra le cellule cartilaginee senza mettersi in comunicazione colle fibre elastiche del pericondrio. Non ho mai notato che in tali punti le fibre si pieghino ad uncino e terminino addossandosi ad una cellula come asserisce *Hertwig*. Di mano in mano che si procede nello sviluppo le fibre elastiche presentano una più spiccata direzione trasversale, si allungano fino a raggiungere le fibre elastiche del pericondrio, sono più ingrossate, e colle loro ramificazioni formano un reticolo a maglie poligonali dove sta allogata di solito una sola cellula, più raramente due o tre. L'aumento in lunghezza avviene probabilmente per fusione delle loro estremità. Dico molto probabilmente perchè dai miei preparati non risulta chiaramente dimostrato questo fatto, ma però si può dedurlo considerando che quasi tutte le cellule della cartilagine danno origine simultaneamente alle fibre, le quali poi crescendo si anastomizzano fra loro e formano la trama elastica.

Nel padiglione dell'orecchio di coniglio di un mese si ha una struttura più complicata. Esiste prima una rete a larghe maglie formata da fasci di fibre; in queste maglie giacciono delle grandi cellule ovali o rotondeggianti con grosso nucleo ed abbondante protoplasma granuloso. Da questa prima rete partono delle sottilissime ramificazioni che si intrecciano fra loro in varia guisa e costituiscono una seconda rete fittissima che ricopre da ogni lato le cellule.

Questa disposizione delle fibre elastiche che si osserva nelle sezioni trasversali viene confermata da quanto si osserva nelle sezioni longitudinali. Le cellule cartilaginee sono

circondate da una corona di punti, dei quali i più grossi corrispondono alle sezioni trasversali della rete a larghe maglie, i più piccoli corrispondono alle sezioni trasversali delle sottili ramificazioni. A questo stadio di sviluppo sono anche bene evidenti le capsule cartilaginee, la cui parete è costituita dai fasci di fibre elastiche che limitano le maglie e dalla sostanza fondamentale omogenea.

Da quanto ho più sopra esposto mi pare di poter venire alle seguenti conclusioni:

Le prime apparizioni del tessuto elastico si presentano sotto forma di fibrille sottilissime omogenee, che reagiscono poco ai metodi specifici di colorazione e che perciò potremo considerarle come composte di sostanza elastoide.

Esse si originano per una elaborazione del protoplasma cellulare e specialmente della sua parte periferica senza contrarre intimi rapporti col nucleo. In altre parole esse non sono altro che il prodotto della attività formativa del protoplasma, analogamente a ciò che succede nella origine della sostanza fondamentale del tessuto connettivo come ha dimostrato *Salvioli*. A poco a poco tali fibre si isolano dal corpo cellulare e nello stesso tempo aumentano di calibro e si trasformano in sostanza elastica. Ciò è dimostrato dal fatto che assumono più intensamente le sostanze coloranti.

Questa trasformazione non avviene in seguito ad una disposizione in serie di granuli, ma bensì in modo uniforme per cui ne risulta subito una fibra; e se lungo il suo percorso si nota qualche interruzione, ciò è dovuto agli inconvenienti della tecnica istologica.

Nel successivo sviluppo le fibre elastiche crescono in grossezza, si allungano fondendosi per le loro estremità e mandano dei rami che anastomizzandosi fra loro costituiscono una rete.

Nei vari individui esistono delle notevoli variazioni riguardo all' epoca della comparsa del tessuto elastico.

In fine di questo lavoro ringrazio il mio maestro professor *Salvioli* perchè mi fu prodigo di saggi consigli.

Bibliografia.

SCHWANN, Mikroscopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Structur und dem Wachstum der Thiere und der Pflanzen, 1839.

GERBER, Handbuch der allgemeine Anatomie der Menschen, 1844, S. 119.

HENLE, Allgemeine Anatomie, 1841.

DONDERS, Formation, Mischung und function der elementären Gewebe-Theile. (Zeitschr. f. wissensch. Zool., 1851).

VIRCHOW, Ueber die Identität von Knochen, Knorpel und Bindegewebes Körperchen sowie über Schleimgewebe. (Würtzb. Verhandl., 1852, vol. 2°).

RABL-RÜCKHARD, Ueber den Netzknorpel des Ohrs. Müller's Archiv, 1863.

KÖLLIKER, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. (Leipzig, 1889).

RANVIER, Recherches sur l'histologie et la physiologie des nerfs. (Archiv de physiologie, 1872).

BRUNN, Reichert's und Du Bois-Raymond's Archiv, 1874.

BOLL, Untersuchungen über den Bau und die Entwicklung der Gewebe. (Arch. f. Mikr. Anat., 1871, vol. VII).

HERTWIG, Ueber die Entwicklung und den Bau des elastischen Gewebes im Netzknorpel. (Arch f. mikr. Anat., 1873).

DEUTSCHMANN, Ueber die Entwicklung der elastischen fasern in Netzknorpel. (Arch. f. Anat. und Phys., 1873).

SCHWALBE, Beiträge zur Kenntniss des elastischen Gewebes. (Zeitschr. f. Anat. und Entwick., 1877).

GERLACH, Ueber die Anlage und die Entwicklung des elastischen Gewebes. (Morph. Jahrb., 1878).

SUDAKEWITSCH, Le tissu élastique, sa texture et son développement. (Kieff, 1882).

KUSKOFF, Beiträge zur Kenntniss der Entwicklung des elastischen Gewebes im ligamentum nuchae und im Netzknorpel. (Arch. f. Mikr. Anat., 1887).

HELLER, Beiträge zur Histogenese der elastischen Fasern im Netzknorpel und ligamentum nuchae. (Monatsheft f. prakt. Dermatologie, 1892).

PANSINI, Sulla genesi delle fibre elastiche. (Progresso medico, Napoli, 1887).

— Sulla costituzione della cartilagine e sulla origine delle fibre elastiche nella cartilagine reticolata ed elastica. (Giornale dell' Associazione dei Naturalisti e Medici, Napoli, 1891).

SPULLER, Ueber Bau und Entstehung des elastischen Knorpels. (Dissertation Erlangen, 1895).

LOISEL, Formation et évolution des éléments du tissu élastique. (Journal de l'Anat. et de la Phys., 1897, pag. 129).

GARDNER, Zur Frage die Histogenese des elastischen Gewebes. (Biolog. Centralblatt, 1897, S. 394).

RETTERER, Développement et structure du tissu élastique. (C. R. Soc. biol., Ser. 10, T. 5, pag. 744).

HANSEN, Ueber die Genese einiger Bindegewebs-grandsubstanzen. (Anat. Anz., Bd. 16, S. 417-438).

LINSER, Ueber den Bau und die Entwicklung des elastischen Gewebes im der Lunge. (Anat. Hefte, Bd. 13, S. 207).

JORES, Zur Kenntniss der Regeneration und Neubildung elastischen Gewebes. (Beiträge pathol. Anat. u. Allg. Path., Bd. 27, S. 381).

— Ueber die Regeneration des elastischen Gewebes. (Centralbl. f. allg. Path., Bd. 11, S. 705).

RIZZO, Lo sviluppo e la distribuzione delle fibre elastiche nel cuore di pollo. (Anat. Anz., Bd. 20, S. 353).

ACQUISTO, Genesi e sviluppo della sostanza elastica. (R. Acc. di Scienze mediche, Palermo, 1901).

PEZZOLINI, Contributo allo studio della rigenerazione del tessuto elastico nelle cicatrici. (Gazzetta degli Ospedali, 1901, n. 151).

IWANOFF, Ueber das elastische Gewebe des Uterus während der Gravidität. (Virch. Arch., Bd. 169, S. 240).

KEIGI SAWADA, Ueber Zerstörung und Neubildung das elastischen Gewebes in der Lunge bei Verschiedenen Erkrankungen. (Virch. Arch., Bd. 169, S. 263).

TADDEI, Le fibre elastiche nei tessuti di cicatrice. (Contributo allo studio della genesi e dello sviluppo delle fibre elastiche. (Ferrara, Tip. Soati, 1903).

MARTINOTTI, Di un metodo semplice per la colorazione delle fibre elastiche. (Zeitschr. f. wissensch. Mikr., 1887, vol. 4).

WEIGERT, Ueber eine Methode zur Färbung elastischer Fasern. (Centralbl. f. allg. Path., vol. 9, No. 8-9, 1898).

MINERVINI, Modificationen der Weigert'schen Methode zur specifische Färbung des elastischen Gewebes. (Zeitsch. f. wissensch. Mikros., 1901, vol. 28).

LIVINI, Di una modificazione del metodo Unna-Taenzer per la colorazione delle fibre elastiche. (Mon. zool. Ital., anno 7, n. 2, 1896).

E. WOLFF, Centralbl. f. allg. path., Bd. 13, No. 13.

SALVIOLI, Contributo allo studio dell'accrescimento del tessuto connettivo. (Arch. per le Scienze mediche, vol. 13, 1889).

[Dall' Istituto farmacologico della R. Università di Sassari
diretto dal Prof. Giusto Coronedi].

Dott. RICCARDO LUZZATTO, assistente.

RICERCHE ISTOLOGICHE SULL' APPARECCHIO TIRO-PARATIROIDEO DI ANIMALI NUTRITI CON GRASSI ALOGENATI.

(Con due tavole).

Memoria II.

Le ricerche che formano oggetto di questa memoria prendono origine da alcuni studî fatti dal prof. *Coronedi* e pubblicati in recenti lavori ai quali rimando il lettore (1).

Il *Coronedi* osservò che somministrando agli animali (cani e conigli), grassi alogenati (bromati e jodati) sia per via gastrica che ipodermica, si poteva ottenere una immunità relativa di fronte alla tiro-paratiroidectomia totale. L' interesse di queste ricerche appare evidentissimo quando si pensi alla straordinaria importanza che ha per l' economia animale l'apparato tiro-paratiroideo.

Nel 1902 per consiglio del *Coronedi*, io ho pubblicato una nota preventiva (2) sulle modificazioni istologiche dell' apparato tiro-paratiroideo negli animali (cani) nutriti con i grassi anzidetti e ciò non soltanto ad uno scopo generale, ma ancora e specialmente anzi, per vedere se i risultati delle mie ricerche potessero illuminare quelli ottenuti nel campo biologico dal *Coronedi* e rispettivamente trar luce da questi ultimi.

Ma nella nota citata io mi sono limitato semplicemente a descrivere i fatti osservati che mi sembrarono assai interes-

santi, senza poter nè voler trarre per il momento da questi alcuna conclusione in proposito.

Ma le esperienze fisiologiche continuate nel nostro laboratorio ed estese quest' anno ad altre specie di animali (conigli), mi fornirono un ricco ed interessantissimo materiale di studio ed io credo ora veramente prezzo dell' opera riferire e cercar di interpretare i risultati delle mie ricerche eseguite anche sull' apparecchio tiro-paratiroideo di conigli, cui erano stati somministrati per via gastrica ed ipodermica grassi alogenati.

Per arrivare poi all' interpretazione di alcuni risultati, interpretazione che, come vedremo, non era punto facile, ho creduto utile di estendere quest' anno le mie ricerche, studiando ancora le modificazioni istologiche determinate nel tessuto tiroideo dai joduri e bromuri alcalini, dalla tiroidina e tirojodina e le modificazioni che subisce in un tempo più o meno lungo, un lobo della tiroide in seguito all'asportazione dell'altro lobo.

Da quanto ho detto, si comprende che questa memoria non vuole essere un lavoro di istologia pura, ma che io mi sono servito della tecnica istologica, soltanto come mezzo per istudiare speciali affinità che gli alogeni in generale ed i grassi alogenati (bromati e jodati) in modo speciale, presentano verso il tessuto tiro-paratiroideo.

Generalità sulla tecnica istologica seguìta e sguardo alla costituzione istologica dell' apparecchio tiro-paratiroideo nei conigli normali.

Dice giustamente il *Perrando* in un lavoro che dovremo più volte citare (3), che gli autori che si sono occupati della fine anatomia normale e patologica della glandola tiroide hanno dato una grande importanza alla tecnica seguìta, come quella che può far variare i risultati a seconda del metodo seguìto, avuto riguardo alla complicata delicatezza del parenchima ghiandolare.

Io non ho trascurato, specialmente in alcuni casi, in cui l' interpretazione dei preparati era più difficile, di praticare

quei metodi di tecnica che più vengono consigliati per lo studio della fine anatomia della tiroide e specialmente ho usato il liquido di *Flemming* e colorazione con safranina, seguendo ancora i metodi indicati da *Benda* (4), dal *Galeotti* (5), da *Brazzà* e *Vassale* (6), e da *Vassale* e *Bizzozero* (7), quest'ultimo per la ricerca di eventuali cariocinesi.

Ma in generale per lo studio di quanto mi interessava, i comuni metodi di tecnica erano sufficienti a rendere un'idea esatta delle condizioni del tessuto, cosicchè nella massima parte dei casi i pezzi furono fissati in alcool od in liquido di *Zenker* e colorati al Carmalaun, o all'Hemalaun o col metodo di *Van Gieson* secondo i dati prescritti in tutti i libri di tecnica istologica.

Prima di esporre i risultati delle mie ricerche sulle tiroidi dei conigli in esperimento, credo necessario di riferire le osservazioni di altri e mie intorno alla struttura della tiroide specialmente per quanto si riferisce al coniglio normale e ciò perchè, a quanto mi sembra, essa presenta alcuni caratteri che la differenziano da quella del cane e specialmente dell'uomo adulto.

Per procedere con ordine, mi è necessario riassumere in modo brevissimo le attuali cognizioni che possediamo intorno all'istogenesi della tiroide in generale, cognizioni su cui dovremo ritornare alla fine di questo lavoro.

Come è noto, è merito del *Wölfler* (8) l'aver richiamato l'attenzione sulla presenza, nella tiroide del feto e del neonato, di gruppi o ammassi di cellule rotonde od allungate.

Da questi ammassi (zone di *Wölfler*) come fu dimostrato dal *Wölfler* stesso ed assodato dal *Lustig* (9), hanno incontestabilmente origine le vescicole (follicoli) della tiroide.

« Le cellule periferiche da principio si dispongono a circolo e si differenziano dalle altre per la intensità della colorazione, mentre le centrali restano più pallide e mano mano che gli elementi periferici vanno acquistando carattere epiteliale, esse si fondono in un detrito pallido sporco, granuloso ». (*Lustig*).

La distinzione che faceva il *Wölfler* tra porzione corticale

e midollare della tiroide, nel senso che la prima dovesse essere costituita da tessuto compatto, da ammassi di cellule, mentre la seconda prevalentemente da follicoli, fu da *Lustig* e da altri trovata insussistente, mentre venne assodato che nei feti e nei primi tempi della vita extrauterina la tiroide presenta, tanto alla periferia che al centro, ammassi cellulari compatti, gruppi epiteliali di carattere fetale e che lo sviluppo delle vescicole procede egualmente nelle porzioni periferiche e centrali dell' organo.

Man mano poi che l' individuo diviene adulto, i caratteri fetali, costituiti appunto prevalentemente dalla presenza di queste masse compatte, vanno scomparendo, mentre le vescicole che divengono più ampie e numerose, costituiscono la massima parte del tessuto tiroideo; nel quale tuttavia secondo *Virchow*, *Wölfler* ed altri, si può, anche durante l'età adulta, riconoscere negli spazî interfollicolari accumuli solidi di elementi epiteliali. Mentre però secondo il *Wölfler* si tratta di resti embrionali, il *Virchow* ammette invece che rappresentino diverticoli apparentemente chiusi di follicoli.

Ora nella specie umana, le differenze tra tiroide embrionale e tiroide di adulti sono assai più spiccate che negli animali.

Già il *Perrando* (3) osservò che nei conigli e nelle cavie appena nati od anche poco prima della nascita, la tiroide benchè esilissima presenta gli otricoli colloidei riccamente costituiti.

E reciprocamente dal *Torri* (10) dal *Garnier* (11) da me e da altri ancora, fu constatato che nella tiroide del coniglio, anche adulto, notasi la presenza di masse epiteliali compatte, talora anche abbastanza estese.

Queste masse epiteliali compatte, vengono interpretate diversamente dagli autori.

Renaut (12) crede che si tratti di canali pieni, resti di condotti escretori, divenuti inutili; mentre *Hürtle* (13) ammette che tali ammassi abbiano una individualità loro propria, che rappresentino dei materiali di riserva che possono servire alla formazione di tessuto ghiandolare e trasformarsi in vescicole.

Secondo il *Garnier* (11) le cellule che stanno fra i follicoli sembrano a prima vista disposte senza ordine, ma osservando attentamente si riconosce che esse sono riunite in piccoli gruppi, di cui alcuni contengono da 15 a 20 cellule, altri un numero minore (6–10). In alcuni di questi gruppi si scorge nel centro una gocciolina di sostanza colloide, in altri no perchè le cellule sono troppo addossate reciprocamente. Facendo delle sezioni in serie, si vede, sempre secondo l' ora citato autore, che le aree contenenti colloide sono a poco a poco rimpiazzate nei tagli successivi da gruppi cellulari; l' area cioè diviene sempre più piccola, poi si ricopre di alcune cellule su un punto della superficie, infine sparisce completamente dietro un ammasso di nuclei. E reciprocamente, seguendo un ammasso cellulare, si vede ch' esso va a continuarsi con una cavità contenente sostanza colloide. In questi casi dunque, gli ammassi cellulari rappresenterebbero soltanto pareti più o meno spesse di follicoli.

Ma vi sono anche degli ammassi cellulari i quali si comportano diversamente.

Essi non sono estesi; sono costituiti esclusivamente da cellule; facendo cioè delle sezioni in serie non si arriva a scorgere ch'essi si continuino con una cavità, con un follicolo. Ora per il *Garnier* tali formazioni rappresenterebbero o una vescicola ritornata su sè stessa; (mancando od essendo scarsissima la sostanza colloide, le pareti del follicolo possono accollarsi dando questo aspetto compatto, cellulare al tessuto); oppure potrebbero rappresentare sfere cellulari non dilatate ancora da colloide.

Il *Torri* (10) richiama pure l' attenzione sulle diversità di struttura della tiroide nel coniglio e nel cane. La tiroide del primo presenta lobi i quali sono costituiti da follicoli che hanno presso a poco la stessa grandezza, sono piccoli e non contengono colloide, ma epitelio; sono quindi follicoli compatti. Fra questi poi se ne vedono altri di volume maggiore contenenti colloide.

Nel cane invece, come del resto nell' uomo adulto, i follicoli contenenti colloide sono molto più numerosi.

Riguardo poi alle mie osservazioni personali, posso dire che io, dopo aver sezionato anche in serie, numerosissime tiroidi di conigli sani e di varie età, mi sono convinto che nel coniglio esiste in via normale, certo più che nel cane e nell' uomo, la presenza di masse compatte disposte ora sotto forma di cordoni più o mene estesi, ora sotto forma di follicoli. Se alcune di queste masse compatte possono interpretarsi come pareti superiori od inferiori di follicoli, altre invece hanno certamente una individualità loro propria. Questi ammassi epiteliali possono aver sede indifferentemente tanto nelle porzioni periferiche che nelle centrali dell' organo, ed a meno che non si tratti di animali proprio giovanissimi o di feti, scorgonsi tra essi numerosi e ben sviluppati follicoli contenenti colloide.

L' estensione di questi ammassi, epiteliali, nel coniglio adulto, può variare fisiologicamente per cause che a me sono assolutamente ignote. Certo che mi è toccato spesso di sezionare tiroidi di conigli sani e adulti, della stessa età e peso, riscontrando nell' uno un tipo più giovanile che nell'altro. Anche in questi casi però, le tiroidi presentano caratteri tali, specialmente per ciò che riguarda lo sviluppo dei follicoli esistenti, e la disposizione vascolare da distinguersi assai facilmente da una vera tiroide embrionale, o da stadì patologici a regressioni embrio-fetali (*Perrando*).

Vedremo invece in seguito come per l' influenza di processi morbosi o per l' azione di alcuni farmaci, tali caratteri embrionali circoscritti possano accentuarsi assai o venire al contrario completamente perduti!

Per quanto si riferisce alle paratiroidi nel coniglio, esse si trovano nel connettivo lasso che circonda le tiroidi in numero di due, tre od anche più sotto forma talora di blocchetti piccoli di tessuto epiteliale, blocchetti che per la loro posizione e costituzione sono, come osservano giustamente l'*Amaldi* (14) ed il *Perrando* (3) da ritenersi appunto come paratiroidi e non come parenchima ghiandolare (tiroideo) non differenziato (*Biondi* (15)).

Nella massima parte dei casi le paratiroidi presentano il

tipo chiamato dal *Cohn* (16) compatto, in cui cioè le cellule sono addossate tra loro; più raramente il tipo contradistinto da cordoni di cellule disposte a rete.

Non ho visto poi normalmente quanto hanno osservato sia nei giovani che nei vecchi *Müller* (17) e *Krümelig* (18), vale a dire la presenza fra le cellule epiteliali delle paratiroidi, di piccole vescicole isolate simili ai follicoli della tiroide con contenuto gommoso (*Krümelig*) ed altre volte con un tipico contenuto vitreo colloide. Questi reperti però non sono ammessi da tutti. *Cohn* ad es. li nega. Non ho osservato mai poi, normalmente, degenerazione grassa degli elementi delle tiroidi e paratiroidi.

Ometto per brevità e perchè non offrono alcun interesse per il mio lavoro, altre particolarità di struttura dell'apparecchio tiroparatiroideo nel coniglio normale.

Cenni su alcune modificazioni istologiche della tiroide riscontrate dagli autori in varie condizioni anatomo-patologiche e per l'influenza di alcuni farmaci.

Tra le principali modificazioni di struttura della tiroide, a me interessa di ricordare brevemente, quelle che riguardano l'alterazione dei rapporti quantitativi tra sostanza colloide ed epitelio per l'analogia che offrono con alcune da me osservate e che passerò poi a descrivere e per le diverse interpretazioni che a tali modificazioni vengono date.

Come è noto in base a questi alterati rapporti, il *Virchow* descrisse le due varietà di gozzo; vale a dire lo *struma colloide* che rappresenta forse il tipo più comune e che è caratterizzato dalla formazione di un eccesso di sostanza colloide nei follicoli; e lo *struma parenchimatoso* o *iperplastico* in cui c'è notevole aumento degli elementi cellulari e neoformazione di follicoli.

Spesso poi queste due forme si associano. Simili ma non identiche alle modificazioni del gozzo parenchimatoso, sono quelle che si riscontrano spesso nei casi di morbo di *Basedow*.

Il volume della tiroide è allora aumentato in causa del

numero molto maggiore di cellule disposte irregolarmente e con tendenza a neoformazione adenomatosa. I follicoli sono distesi da eccesso di colloide. Inoltre il sistema vascolare sanguigno e linfatico dell' organo è assai sviluppato. Si avrebbe a che fare con uno struma parenchimatoso e vascolare nel tempo stesso (*Virchow-Reklinghausen-Müller* ecc.).

Questi rapporti quantitativi tra sostanza colloide ed epitelio, possono esser modificati oltre che nei casi tipici dei gozzi ora nominati e che costituiscono per così dire un quadro a sè, anche in moltissime altre condizioni fisiologiche e patologiche.

Fisiologiche allorquando si tratta di tiroidi di feti o di neonati nei quali, come è noto, gli elementi cellulari predominano notevolmente sulla colloide, e patologiche quando tali modificazioni si presentano nel corso di malattie di altri apparati o per l'influenza di farmaci o veleni.

Lo studio delle modificazioni delle tiroidi nelle malattie di altri organi e specialmente nelle malattie infettive è un capitolo assai moderno ed a questo proposito esistono numerosi lavori di stranieri e di italiani, i quali descrivono alterazioni che a prima vista potrebbero sembrare analoghe ad alcune da me riscontrate e che perciò, ripeto, devo brevemente ricordare.

Roger e *Garnier* (19) (11) tra i francesi si occuparono in modo speciale della tiroide nei processi infettivi, i quali, secondo il *Garnier*, determinano in un primo periodo un risveglio dell'attività della ghiandola. Egli paragona le condizioni della tiroide nelle malattie infettive, a quelle che si possono produrre sperimentalmente con lo iodio o la pilocarpina.

Nei due casi si trovano molte analogie. La desquamazione delle cellule epiteliali, la presenza di queste cellule nella cavità dei follicoli, l'uscita della sostanza colloide negli spazî linfatici si trovano tanto nelle tiroidi ipereccitate che in quella da infezione.

Si tratta unicamente, secondo il citato autore, di un aumento del processo normale di secrezione ghiandolare. Quando la ghiandola resiste bene, questa ipersecrezione è bene sop-

portata; la tiroide ripara alle perdite che esige questa esagerazione delle sue funzioni; le sue cellule proliferano e l'epitelio distrutto è costantemente rimpiazzato. Ma in certi casi non avviene più così.

La ghiandola spossata non reagisce più normalmente ed allora o secerne una sostanza colloide anormale o la sua secrezione si arresta completamente. Nel primo caso si osserva la trasformazione granulosa della colloide e la perdita delle reazioni coloranti solite. A l'*ipèrtiroidazione* succede una vera *distiroidazione*. Nel secondo caso le cellule divengono inatte alla secrezione. Riempiono le vescicole che sono vuote di sostanza colloide, ma restano inattive. C' è l'arresto della secrezione; una vera *atiroidazione*. Secondo il *Garnier* adunque l'aspetto quasi embrionale di certi tiroidi, caratterizzato dalla scarsità dei follicoli e dalla presenza di masse compatte, sarebbe dovuto a raggrinzamento dei follicoli, ad addossamento degli elementi cellulari e rappresenterebbe uno stadio eminentemente regressivo della funzione della ghiandola. Si noti però che il citato autore descrive ancora lesioni cellulari ed interstiziali (specialmente dell'apparato vascolare).

In qualche osservazione il *Garnier* accenna appena ad una proliferazione cellulare, ma non espone i criterî in base a cui la afferma e non le dà quell'importanza che le viene accordata da altri autori.

Il *Torri* (10) invece osservò nelle malattie infettive acute e croniche, oltre a ipersecrezione di colloide, forte proliferazione epiteliale. Questa sarebbe dimostrata dalla presenza di cellule nella cavità dei follicoli, e di appendici cellulari, quasi gemmiformi che partirebbero dalle pareti dei follicoli per costituire dei follicoli nuovi. Tali risultati, per tacerne di altri che non interessano per il mio lavoro, furono ottenuti anche sperimentalmente sugli animali. Secondo il *Torri* adunque si può avere una iperattività della ghiandola accompagnata da ipersecrezione della colloide, ma questo autore non s'accorda assolutamente col *Roger* e *Garnier*, in quanto non ammette mai, neanche nei periodi più avanzati della malattia, una diminuzione od un arresto della attività funzionale della tiroide.

L'aumento degli elementi cellulari, l'aspetto quasi embrionale non dipenderebbe da scomparsa di colloide e raggrinzamento successivo di follicoli, *non sarebbe quindi uno stadio regressivo, quasi direi atrofico, ma al contrario uno stadio di attività*. Si tratterebbe d'una *proliferazione rigenerativa cellulare.*

Lesioni simili alle descritte riscontrò pure in malattie diverse il *Kashiwamura* (20) il quale però critica assai tanto i risultati del *Roger* e *Garnier* quanto del *Torri*, nel senso che le alterazioni ritrovate non sono caratteristiche a questa piuttosto che a quella malattia, come affermano i già citati autori.

L' *Amaldi* (14) trovò la presenza di masse compatte, non costantemente ma con frequenza nella tiroide degli alienati ed egli crede che nella massima parte dei casi si tratti, *anzichè di elementi ad una fase arretrata* di sviluppo, di tratti ghiandolari ad uno stadio regressivo, di cordoni apparentemente solidi, costituiti da elementi di vecchi follicoli svuotati e schiacciati e ciò per aver riscontrate queste masse compatte in tiroidi più o meno alterate, con follicoli qua e là inattivi e semi afflosciati di cui le pareti compresse assumevano un aspetto tubulare.

Inoltre questi cumuli compatti di cellule ed i follicoli medî e piccoli, interpretati dal *Müller* come follicoli neoformati e derivanti appunto dalle masse compatte, prevalevano nelle osservazioni dell' *Amaldi* tanto più sui follicoli grandi e bene sviluppati, quanto più chiari e gravi in generale erano i segni di un' alterazione interstiziale e parenchimatosa regressiva e di un difetto funzionale.

Modificazioni quantitative che i rapporti tra colloide ed elementi epiteliali trovarono pure in varie condizioni morbose *Pansini* (21), *Perrando* ecc. *Pansini* e *Benenati* (22) in casi di anemia perniciosa progressiva nel morbo di *Addison*, riscontrarono iperplasia tiroidea, caratterizzata da grande aumento di cellule epiteliali giovani che riempivano i follicoli, da grande scarsezza di colloide per cui si aveva, secondo gli autori, una forma di ringiovanimento della tiroide (*struma iperplastico follicolare* o *parenchimatoso di Virchow*).

Il *Perrando* (3) infine trovò che molteplici malattie della madre e del feto, compresa l'infezione sifilitica, sono capaci di indurre più o meno accentuati, ritardi e regressioni nell'istogenesi della tiroide, il che è caratterizzato dalla persistenza di cordoni od aree compatte di piccoli epitelî compresi entro reti capillari ad ampie lacune vascolari, od anche dal ritorno a forme cellulari simili, proprio a quelle di periodi embrionali; ed egli crede che queste aree compatte rispondano a determinate condizioni fisiologiche dell'organismo ed il rintracciarle in quantità superiore al normale sia rispondente a processi regressivi della morfologia, processi resi necessarî dalle speciali condizioni fisiopatologiche create dalla malattia e dal somatico arresto di sviluppo.

Tralascio di riferire le ricerche del *Katzenstein* (23) sulle modificazioni nelle tiroidi per il taglio del simpatico, ricerche recentemente assai criticate dal *Biagi* (24) e quelle di molti altri perchè non offrono interesse per il mio lavoro.

Accennerò appena invece alle modificazioni descritte nel tessuto tiroideo negli avvelenamenti o per l'azione di varî farmaci.

Oltre alle osservazioni, già esposte, del *Garnier* sull'azione dei ioduri e della pilocarpina sono stati fatti degli studi dal *Gurrieri* (25) con il fosforo, il quale produce nelle tiroidi dei cani profonde modificazioni caratterizzate sopratutto da perdita della colloide, raggrinzamento dei follicoli, perdita degli epitelî ecc. Crede perciò che questi fatti rappresentino un segno della disturbata funzione tiroidea e talora un arresto di questa funzione. Accenno ancora, per qualche affinità che hanno con le mie ricerche, a quelle fatte dall'*Angiolella* (26) sull'avvelenamento sperimentale da tiroidina in rapporto alla genesi del morbo di *Basedow*. L'A. trovò che avvelenando degli animali (cavie, conigli) con tabloidi di tiroidina si hanno fenomeni (dimagramento, cachessia, diarrea) che corrispondono a quelli presentati dai Basedowiani e che le lesioni anatomiche della tiroide consistono in una avanzatissima atrofia, alla quale, secondo l'ora citato autore, si dovrebbe la cessazione dei sintomi di ipertiroidismo ed in que-

sto senso gioverebbe la cura tiroidea nei casi di morbo di *Basedow*. Si noti però che l'autore ottiene questa atrofia tiroidea, somministrando dosi tossiche di tiroidina!

Modificazioni delle tiroidi per l'azione dei grassi alogenati furono studiate da me nel 1902 sui cani ed ho pubblicato in proposito una breve nota nella quale mi sono limitato ad esporre soltanto i risultati, consistenti, specialmente per l'azione dei grassi bromati, in una prevalenza degli elementi cellulari sulla sostanza colloide.

Ho voluto accennare alle ricerche ed all'interpretazione data dagli autori a questa variazione dei rapporti fra colloide ed epitelî perchè, ripeto, i risultati possono sembrare analoghi a quelli da me ottenuti e mi riservo di analizzare in seguito quanto ora ho esposto.

Ma non ci possiamo dissimulare intanto che il poco accordo degli autori nell'interpretazione dei reperti, dimostra come questa non sia punto facile!

Rispetto alle modificazioni delle paratiroidi, si sa ancora pochissimo.

Il *Garnier* (l. c.) accenna vagamente in qualche sua osservazione ad aspetti modificati delle cellule paratiroidee ed il *Gley* (27) in una nota sulle modificazioni delle paratiroidi dopo l'asportazione delle tiroidi, dice che le paratiroidi subiscono una vera ipertrofia da 6 a 15 giorni dopo la tiroidectomia, ipertrofia caratterizzata da aumento degli elementi cellulari e dalla presenza di figure cariocinetiche, ciò che secondo gli autori, ha una grande importanza, perchè negli animali adulti non si scorgono mai gli elementi della ghiandola in via di divisione.

Mie osservazioni istologiche sulle tiroidi di conigli nutriti con grassi bromati.

Osservazione I. — Coniglio del peso di gr. 1215, sano. Dal 20 al 29 aprile 1903 prende giornalmente col cibo cmc. 2 di bromelaina (grasso bromato) equivalenti a gr. 4 di bromo. Il giorno 30 aprile si opera di tiroparatiroidectomia totale. Nulla

d'anormale presentano le tiroidi macroscopicamente. Microscopicamente i due lobi non presentano differenze tra loro.

Descrizione istologica (vedi fig. Iª). — Osservando dapprima a debole ingrandimento (Reichert obb. 3 oc. 2) i follicoli appaiono abbastanza numerosi e separati tra loro da molti elementi cellulari.

Per la massima parte i follicoli sono riempiti più o meno completamente di sostanza colloide, che in preparati colorati col metodo di *Van Gieson* assume un aspetto giallo rossastro e che si colora pure con l'eosina. Il volume dei follicoli sembra abbastanza uniforme, ma nel complesso essi sono più piccoli di quanto si osserva in generale nei conigli. In molti punti del campo microscopico però, i follicoli sembrano molto più scarsi, e notasi invece un tessuto costituito esclusivamente o quasi da elementi cellulari.

Punto spiccata è la lobulazione della tiroide. Nulla d'anormale presenta il tessuto connettivo o vascolare dell'organo. I vasi sanguigni *non hanno disposizione lacunare*

Osservando ad ingrandimento maggiore (Reichert obb. 6 oc. 2 e imm. om. $^1/_{12}$ oc. co. 4), possiamo descrivere separatamente i tratti ove si trovano i follicoli più ampî da quelli che, a piccolo ingrandimento, sembravano costituiti essenzialmente da zone compatte di elementi cellulari. I follicoli, come ho detto, contengono sostanza colloide, la quale però non è colorata omogeneamente, perchè in alcuni punti e verso la periferia della colloide, si vedono delle piccole zone rotonde od ovali di aspetto più chiaro e dei vacuoli più o meno numerosi.

Tali fatti si osservano tanto in preparati fissati in alcool che in liquido di *Flemming*. I follicoli sono in generale di forma rotonda e *le loro cellule perfettamente conservate assumono intensamente le sostanze coloranti e lasciano scorgere tutte le loro più minute particolarità di struttura.*

Se osserviamo il tessuto cellulare compatto, vediamo subito ch'esso è molto più esteso di quanto osservasi in generale nei conigli, tanto esteso, specialmente in alcuni punti, che se non mancasse la disposizione lacunare dei vasi sanguigni, si direbbe d'aver a che fare con una tiroide d'embrione.

Guardando attentamente queste masse compatte, si vede che alcune hanno i soliti caratteri già descritti per la tiroide normale del coniglio e si presentano quindi sotto forma di follicoli compatti o di cordoni più o meno allungati. In altre invece scorgesi una manifesta tendenza degli elementi cellulari a disporsi in forma circolare ed a delimitare una cavità (vedi fig. Iª c). Tali cavità sono molto piccole ed in esse scorgonsi elementi che si confondono quasi con una sostanza pallida granulosa la quale trovasi in quantità ora più ora meno notevole in queste cavità.

Al contrario gli elementi che costituiscono le zone compatte e quelli

che stanno alla periferia di queste piccole cavità, cioè che le limitano, sono perfettamente conservati e mostrano tutte le loro particolarità di struttura e caratteri molto simili od identici a quelli che caratterizzano le comuni cellule follicolari (*principali*). Se noi volessimo considerare queste cavità come piccoli follicoli, vedremmo che il numero dei follicoli è in questa tiroide superiore a quanto si osserva normalmente, mentre inferiore al normale è nel complesso il loro volume.

Infatti per ogni campo microscopico (Reichert obb. 6 oc. 2) essi si trovano in media in numero di 40 circa, mentre i loro diametri variano tra μ 30 e μ 8 (1).

Non ho osservato in questa tiroide figure cariocinetiche; soltanto vidi qualche rara cellula con nucleo a forma di biscotto. Molte cellule poi per l'affinità che presentano verso le sostanze coloranti e le fine particolarità del nucleo dimostrano di essere cellule giovani.

Dopo le singole descrizioni dei preparati, cercheremo di interpretare i reperti.

Intanto per ora possiamo solo dire che nella tiroide di questo animale, il fatto principale è costituito da una prevalenza degli elementi cellulari sulla sostanza colloide. Questa prevalenza mentre in certe parti dell'organo non è molto notevole, in altre è così spiccata da fargli quasi perdere il carattere di tessuto tiroideo adulto.

Osservazione II. — Coniglio del peso di gr. 1605. Dal 20 al 27 aprile 1903 prende bromelaina come nell'osservazione I. Il 30 viene operato di tiroparatiroidectomia totale. Nulla di speciale notasi nella tiroide macroscopicamente.

Descrizione istologica della tiroide (vedi fig. IIª). — Osservando a debole ingrandimento (Reichert obb. 3 e oc. 2), se non si vedessero qua e là dei follicoli contenenti colloide, non sembrerebbe d'aver dinanzi una tiroide, tante sono le modificazioni che presenta il tessuto. Infatti quasi tutto l'organo è costituito da elementi cellulari, disposti in forma di cordoni, interrotti qua e là dalla presenza di follicoli, in cui la colloide assume poco uniformemente le sostanze coloranti. Il tessuto per il suo aspetto compatto ricorda assai la costitu-

(1) Per quanto le differenze individuali nel coniglio normale sieno abbastanza notevoli, tuttavia io, in base alla media di numerosissime osservazioni praticate su conigli normali, avrei osservato che il numero di follicoli per ogni campo microscopico (Reichert obb. 6, ocul. 3) varia da 20 a 30 e che il loro volume oscilla tra 30 e 50 μ.

zione delle paratiroidi, che si scorgono in altri punti del campo microscopico. Il tessuto connettivo e vascolare dell'organo non appare per nulla alterato. I vasi sanguigni non hanno disposizione lacunare, come invece si scorge nelle tiroidi degli embrioni. Gli spazi linfatici, punto ampî, non contengono, o solo in piccole quantità, sostanza colloide. Osservando con ingrandimenti maggiori (Reichert obb. 6, oc. 2 e Reichert imm. om. $^1/_{12}$ oc. comp. 4) si può vedere che i follicoli ampî, che già si notavano con debole ingrandimento, sono costituiti da cellule benissimo conservate e che contengono sostanza colloide intensamente colorabile, ma più o meno raggrinzata. Le masse compatte molto più estese in questo caso che nel precedente ed a maggior ragione di quanto osservasi normalmente, sono costituite da elementi, forse un po' più piccoli di quelli che formano le pareti dei follicoli sviluppati. Tali elementi lasciano scorgere tutte le loro più minime particolarità di struttura, assumono con intensità le sostanze coloranti ed hanno aspetto molto simile alle comuni cellule follicolari.

In alcuni punti del campo microscopico sono fortemente ed irregolarmente addossati tra loro ed appena divisi da sottilissimi tratti di una sostanza intercellulare pallida. In altri punti hanno una manifesta tendenza a limitare, come nel caso precedente piccole cavità, contenenti una sostanza pallida, granulosa e cellule pure granulose ed in via di disfacimento.

Queste cavità presentano delle variazioni nel volume. Così accanto ad alcune osservabili soltanto con fortissimi ingrandimenti, ne troviamo altre che già si scorgono bene con ingrandimenti medî ed in queste ultime la sostanza granulosa è più intensamente colorabile.

Volendo ritenere, anche in questo caso, come follicoli, queste piccole cavità, avremmo che il numero medio dei follicoli per ogni campo microscopico (Reichert obb. 6, oc. 2) oscilla tra 35 e 40. La loro grandezza poi oscilla tra μ 4 e μ 50. Follicoli però di quest'ultima dimensione sono assai scarsi, mentre la massima parte ha un diametro di μ 10.

Tra gli elementi costituenti le masse compatte disposte in forma di cordoni, non potei scorgere figure cariocinetiche, benchè io non abbia tralasciato di praticare il metodo di *Vassale-Bizzozero;* ho però visto alcune cellule binucleate ed altre cellule invece pallide, granulose in via di disfacimento (vedi fig. II^a *b* e *c*).

Non ho mai notato che le masse compatte cellulari siano disposte in forma di zaffi che prendono origine dall'epitelio dei follicoli, nè disposizioni simulanti le *Zellknospen* di *Schmidt.*

Anche osservando ad immersione non si scorge che il tessuto connettivo dell'organo presenti nessun fatto anormale.

In questa tiroide adunque, il fatto principale è costituito da una enorme prevalenza relativa ed assoluta degli elementi cellulari sulla sostanza colloide.

Saremmo dinanzi a modificazioni di struttura, che nel complesso ricordano uno stadio iniziale di quella forma chiamata dal *Virchow struma parenchimatoso* od a quello stato che, per la scarsità della colloide e per l'addossamento degli elementi cellulari fu detto dal *Garnier stato di atiroidazione.*

Nè in questo caso, nè negli altri, osservai modificazioni degne di nota nelle paratiroidi.

Osservazione III. — Coniglio del peso di gr. 1500. Il 30 aprile 1903 prende col cibo cc. 2 di bromelaina. 1° maggio cc. 5. 4 maggio cc. 2,5. Il 5 maggio si opera di tiroparatiroidectoma totale.

Nulla d'anormale presentano le tiroidi macroscopicamente.

Descrizione istologica. — Le modificazioni istologiche sono molto minori, anzi un po' differenti da quelle riscontrate nei casi precedenti.

I follicoli sono discretamente numerosi (20-25 per campo microscopico, Reichert obb. 6, oc. 3) e di volume un po' vario oscillando tra μ 8 e μ 106. I follicoli piccoli sono però scarsi. La colloide si trova nei follicoli in quantità forse maggiore di quanto suolsi osservare normalmente. Le cellule follicolari conservano però tutte le loro minute particolarità di struttura ed assumono intensamente le sostanze coloranti. Tra i follicoli troviamo sparsi qua e là degli isolotti cellulari i quali sono molto simili a quelli che si riscontrano normalmente nella tiroide del coniglio, ma meno estesi e contenenti inoltre follicoli piccolissimi con sostanza granulosa, ciò che raramente ho osservato negli ammassi compatti delle tiroidi di conigli normali.

Nel complesso quindi in questo caso, troviamo una leggiera prevalenza della sostanza colloide sugli elementi cellulari.

Osservazione IV. — Coniglio del peso di gr. 1500. Prende bromelaina come nell' osservazione III. Il 7 maggio 1903 viene operato di tiroparatiroidectomia totale.

Nulla di anormale presentano le tiroidi macroscopicamente.

Descrizione istologica. — Osservando dapprima a debole ingrandimento, si ha l'impressione che le modificazioni del tessuto sieno analoghe a quelle descritte nelle osservazioni I^a^ e II^a^ e che si tratti quindi più di differenze quantitative che qualitative.

I follicoli sono numerosissimi (perfino 60 per campo microscopico) e di volume vario oscillando fra 20 μ e 100 μ. Per la massima parte

però, i follicoli sono piccoli. Quasi tutti contengono sostanza colloide facilmente colorabile. I loro epiteli sono bene conservati. Tra i follicoli si vedono le solite masse compatte, molto più estese che di norma. Esse osservate con ingrandimenti forti, appaiono per la massima parte costituite da elementi perfettamente conservati ed aventi tendenza a disporsi a forma di follicolo, a limitare cioè cavità, di cui alcune contengono solo sostanza granulosa ed epiteli in via di disfacimento, altre vera sostanza colloide, colorabile intensamente. In altri punti nelle masse compatte non si arriva a distinguere la tendenza degli elementi ad assumere forma follicolare, mentre invece questi sono fittamente addossati tra loro. Anche in questo caso non ho osservato la presenza di figure cariocinetiche, ma soltanto cellule di aspetto giovanile. Negli spazî linfatici notasi la presenza di sostanza colloide e così pure in qualche vaso sanguigno. Il tessuto vascolare non ha disposizione lacunare ed il tessuto connettivo non presenta nulla di anormale. In complesso dunque in questo caso noi abbiamo un notevole aumento sia della sostanza colloide, che degli elementi cellulari. Siamo dinanzi a modificazioni che ricordano uno stadio più avanzato dello *struma parenchimatoso* di *Virchow*.

Osservazione V. — Coniglio del peso di gr. 1500. Il 27 aprile 1903 iniezione ipodermica di cc. 5 di bromelaina. Il 30 aprile 2ª iniezione ipodermica di cc. 10 di bromelaina. Il 2 maggio si opera di tiroparatiroidectomia totale.

Nulla di anormale presentano le tiroidi macroscopicamente.

Descrizione istologica. — Modificazioni molto simili a quelle del caso precedente, poichè troviamo accanto a numerosi follicoli ampi e contenenti colloide, masse compatte piuttosto estese ed in seno a cui gli elementi vanno circoscrivendo piccole cavità nelle quali trovasi una sostanza granulosa. In altri punti le masse compatte più estese di quanto si osserva normalmente, sono costituite da elementi cellulari fittamente addossati tra loro. Tutti questi elementi poi, come pure quelli che formano le pareti dei follicoli, sono assolutamente normali. Nel complesso dunque anche questa tiroide per l'abbondanza di tessuto compatto e di follicoli farebbe l'impressione di un tessuto ipertrofico o meglio iperplastico.

Osservazione VI. — Coniglio del peso di gr. 1800. Dal 10 agosto al 10 ottobre 1903 prende quasi giornalmente cc. 2 di bromelaina. L'11 ottobre si asporta l'apparato tiroparatiroideo che pesa gr. 0,18 e che già macroscopicamente ap-

pare molto ingrandito in confronto di quanto osservasi normalmente nei conigli.

L' esame istologico dimostra che si hanno modificazioni assai simili a quelle riscontrate nelle osservazioni I^a^, II^a^, IV^a^ e V^a^ e che consistono cioè nella presenza di estesissime masse cellulari compatte disposte in forma di cordoni, i cui elementi hanno specialmente in alcuni punti, tendenza a disporsi in forma di follicoli. Questi follicoli che si riscontrano in seno alle masse compatte variano per grandezza e per il contenuto che in alcuni è granuloso, in altri ha l' aspetto di vera sostanza colloide. Oltre a questi troviamo sparsi qua e là numerosi follicoli ampî e contenenti colloide in quantità discreta. Tutti gli elementi cellulari sono perfettamente conservati. *Il tessuto connettivo dell'organo* (insisto su questa circostanza che, come vedremo in seguito, a me sembra assai importante) *non presenta assolutamente nulla di anormale.*

Tralascio per brevità altre esperienze analoghe le quali mi hanno dato identici risultati, prolungando la nutrizione con i grassi bromati per 3 mesi e anche più.

Nell' ultima parte di questa memoria riporterò poi in breve esperienze di altro genere fatte con i grassi anzidetti, le quali, spero, contribuiranno a rendere più chiara l' interpretazione dei reperti.

Mie osservazioni istologiche sulle tiroidi di conigli nutriti con grassi jodati.

Osservazione VII. — Coniglio del peso di gr. 1250. 1° maggio 1903 cc. 20 di acido dijodo-stearico per iniezione ipodermica. 4 maggio operazione. Macroscopicamente non si nota nulla di anormale nelle tiroidi.

Descrizione istologica. — I follicoli ampî (da μ 40 a μ 200) e numerosi. Contengono sostanza colloide in quantità notevole, non tale però da esercitare una compressione sugli epitelî follicolari che sono benissimo conservati. Scarsi sono i follicoli compatti e scarsissime e pochissimo estese le masse cellulari a forma di cordoni. In queste non si nota che gli elementi abbiano tendenza a disporsi in forma di follicoli. Nel complesso quindi le modificazioni di questa tiroide sono di natura opposta a quelle finora descritte, consistendo in una notevole prevalenza assoluta e relativa della sostanza colloide sugli elementi cellulari.

Osservazione VIII. — Coniglio del peso di gr. 1750. 1° maggio 1903 iniezione ipodermica di cc. 7 di acido clorojodostearico. 6 maggio operazione (tiroparatiroidectomia totale).

Descrizione istologica. — Questa tiroide presenta alcuni caratteri comuni con quelle descritte a proposito dei grassi bromati, presentando più estese che nel caso precedente le masse compatte, in cui gli elementi mostrano in qualche zona limitata, tendenza a disporsi in forma di follicolo. Tutti gli elementi sono perfettamente conservati, lasciando scorgere tutte le loro particolarità di struttura. La sostanza colloide è contenuta nei follicoli ampî in quantità maggiore di quanto osservasi normalmente, per cui anche in questo caso, il fatto principale è dato da una prevalenza della colloide sugli elementi cellulari.

Osservazione IX. — Coniglio del peso di gr. 1500. 1° maggio 1903 iniezione ipodermica di cc. 5 di acido clorojodostearico. 5 maggio asportazione completa dell' apparato tiroparatiroideo.

Descrizione istologica. — Modificazioni identiche, si può dire a quelle descritte nel caso precedente, consistendo in una prevalenza della sostanza colloide sugli elementi cellulari. Nulla d' anormale presentava in questo caso, come pure negli altri, il tessuto connettivo e vascolare dell' organo.

Per brevità lascio di riferire numerose altre esperienze fatte con i grassi jodati (anche acido dijodostearico), dalle quali appare che la somministrazione di questi prodotti per bocca e per una durata lunga di tempo (2 mesi e più) può determinare modificazioni del tessuto tiroideo che assomigliano per la natura a quelle descritte per i grassi bromati, restando però contemporaneamente determinato un aumento della colloide e non raggiungendo mai le masse epiteliali compatte, quelle proporzioni che abbiamo riscontrato negli animali trattati con grassi bromati.

Mie osservazioni istologiche sulle tiroidi di conigli a cui furono somministrati bromuri o joduri alcalini.

Ho voluto praticare anche questa serie di ricerche per vedere se le modificazioni prodotte dai bromuri e joduri alcalini erano identiche oppure differivano qualitativamente o

quantitativamente da quelle indotte dai grassi corrispondenti, fatto quest'ultimo che si è avverato e che a quanto mi sembra è assai importante nel senso che dimostra ancora una volta di più come il contegno dei grassi bromati e jodati nell'organismo sia differente da quello dei rispettivi alogeni in essi contenuti, ma somministrati sotto altra forma di combinazione.

Osservazioni su animali trattati con bromuri.

Osservazione X. — Coniglio del peso di gr. 1500. Dal 26 agosto all'11 settembre 1903 prende per via gastrica (colla sonda) a giorni alterni una quantità totale di gr. 6 di bromuro di sodio. Il giorno 12 settembre si asporta l'apparato tiro-paratiroideo che pesa gr. 0,10. Si fissa un lobo in alcool, l'altro in Flemming.

Descrizione istologica. — La sostanza colloide colorata uniformemente riempie abbastanza completamente i follicoli, i cui epitelî sono in generale ben conservati.

Qua e là vedonsi però dei follicoli vuoti e semiavvizziti. I loro epitelî sono allora malamente colorabili. Gli isolotti cellulari in questa tiroide sono piuttosto scarsi. Ma quelli che esistono sembrano un po' più estesi che di norma. Sono disposti a forma di cordoni e lontanamente rassomigliano a quelli descritti a proposito delle osservazioni con i grassi bromati. Qua e là notasi un leggiero ispessimento del connettivo perivascolare. Nel complesso, in causa di quest'ultimo reperto e della presenza di follicoli avvizziti, tale tiroide sembra piuttosto alterata.

Osservazione XI. — Coniglio del peso di gr. 1400. Dal 4 al 19 settembre 1903 prende con qualche giorno di intervallo, per via gastrica come al solito, gr. 9 $^1/_2$ di bromuro di sodio. Il giorno 20 si asporta l'apparato tiro-paratiroideo che pesa gr. 0,10.

Descrizione istologica. — Reperto quasi identico a quello ora descritto. Più raggrinzati sono i follicoli e più ispessito il tessuto connettivo.

Altre esperienze, che tralascio per brevità, nelle quali ho adoperato dosi più piccole di bromuri, hanno dimostrato che si aveva un aumento della colloide ed un leggero aumento

anche delle masse epiteliali compatte nelle quali, si riuscirono anche a scorgere elementi con spiccata tendenza a disporsi a forma di follicolo e così bene conservati da non far l'impressione che si trattasse di svuotamento e raggrinzamento di follicoli preesistenti. Tuttavia non sono riuscito ad ottenere modificazioni di struttura paragonabili per l'intensità a quelle ottenute con i grassi bromati.

Osservazioni sulle tiroidi di conigli trattati con joduri alcalini.

Osservazione XII. — Coniglio bigio, femmina del peso di gr. 1250. Dal 26 agosto, all'8 settembre 1903, prende con qualche giorno di intervallo, per via gastrica (colla sonda) gr. 5,90 di joduro di sodio. Il giorno 10 settembre 1903 si asporta, senza alcun incidente l'apparato tiro-paratiroideo che pesa gr. 0,15. Le tiroidi macroscopicamente sembrano contenere molta sostanza colloide.

Descrizione istologica (vedi fig. IV[a]). — Già a piccolo ingrandimento colpisce immediatamente l'enorme quantità di sostanza colloide che si trova nell'organo.

I follicoli sono da questa riempiti in modo che i loro epiteli sono fortemente appiattiti e quasi schiacciati contro la membrana di basamento. In molti punti più follicoli per rottura delle pareti comunicano tra loro (fig. 4[a] *a*). In altri punti scorgonsi masse colloidali, non limitate più da epiteli, ma da sottilissimi tratti di tessuto connettivo, i quali rappresentano pareti di follicoli. La colloide è ovunque bene colorabile. Si comprende quindi come il volume di tutti i follicoli e della tiroide sia aumentato. Il connettivo perivascolare è ispessito. Non si scorgono in questa tiroide nè follicoli compatti, nè isolotti cellulari. Il fatto principale è dato quindi in questo caso da una enorme prevalenza assoluta e relativa della sostanza colloide sugli elementi cellulari. Saremmo dinanzi a quella forma che fu detta dal *Virchow*, *struma colloideo* e a quello stato che per l'abbondanza della colloide fu detto dal *Garnier* stato di ipertiroidazione.

Osservazione XIII. — Coniglio del peso di gr. 1500. Dal 1° settembre al 1° ottobre prende per via gastrica come al solito, gr. 3 di joduro di sodio (10 centigrammi al giorno). Il 2 ottobre si asporta l'apparato tiro-paratiroideo che pesa centigr. 10.

Descrizione istologica. — Le modificazioni istologiche consistono soltanto in un aumento leggiero della colloide, mentre i follicoli e tutto il resto dell'organo si presenta benissimo conservato.

Osservazione XIV. — Coniglio del peso di gr. 1300. Dal 4 settembre al 18 settembre 1903 prende per via gastrica con qualche giorno di intervallo gr. 9 1/2 di joduro di sodio.

Il giorno 19 si asporta senza alcun incidente l'apparato tiro-paratiroideo che pesa gr. 0,09.

Descrizione istologica. — La colloide non si trova nelle proporzioni descritte per l'osservazione XII, ma però quasi tutti i follicoli ne sono completamente riempiti.

Gli epiteli follicolari sono appiattiti, ma abbastanza bene colorabili.

Qua e là scorgonsi nel campo microscopico degli ammassi compatti poco estesi costituiti da elementi più o meno alterati e nel cui centro trovasi spesso un residuo di colloide. Fanno perciò l'impressione di follicoli svuotati e raggrinzati.

L'avventizia dei vasi sanguigni è ispessita. Qua e là vedonsi delle infiltrazioni parvicellulari.

Da quanto ho esposto sembra che la sostanza colloide, benchè si trovi in grande quantità, sia stata contenuta in un periodo precedente a quello in cui fu fatta l'osservazione, in quantità ancora maggiore.

Tralascio per brevità altre ricerche fatte con i joduri, perchè m'hanno dato gli identici resultati esposti in queste tre osservazioni.

Osservazioni sulle tiroidi di conigli trattati con tiroidina e con tirojodina.

Osservazione XV. — Coniglio del peso di gr. 1400. Dal 27 agosto al 12 settembre prende per via gastrica, colla sonda, a giorni alterni, una quantità totale di gr. 2,70 di *tiroidina Merk.*

Il 13 settembre è fortemente depresso. Si asporta l'apparato tiro-paratiroideo che pesa gr. 0,12 e che già macroscopicamente sembra contenere molta sostanza colloide.

Descrizione istologica. — Follicoli abbastanza numerosi e di volume molto aumentato, oscillando tra μ 200 e μ 560. La massima parte dell'organo è costituita dai follicoli di volume maggiore. L'ampiezza dei

follicoli sembra certo stare in rapporto con la grande quantità di sostanza colloide che esercita una compressione sugli epiteli follicolari, i quali sono appiattiti e quasi schiacciati contro la membrana di basamento. La colloide assume intensamente le sostanze coloranti. In nessun punto dell'organo, ho visto follicoli compatti o masse solide cellulari, o se queste si vedevano erano pochissimo estese ed avevano l'aspetto di follicoli raggrinzati, per cui l'aspetto di questa tiroide è assolutamente identico a quello descritto nell'osservazione XII a proposito dell'azione dei joduri. Anche qui abbiamo a che fare con una forma simile allo *struma colloideo.*

Altre esperienze fatte somministrando per un tempo più lungo, dosi piccolissime di tiroidina, dimostrarono che si ottiene sempre aumento della colloide, ma in proporzioni minori di quelle descritte. Eccezionalmente ho visto una volta scarso aumento delle masse compatte non paragonabile però a quello descritto a proposito dell'azione dei grassi bromati.

Osservazione XVI. — Coniglio del peso di gr. 1400.

Dal 3 al 23 ottobre 1903 gr. 1,00 di *tiro-jodina Bajer* per via gastrica colla sonda.

Il 24 ottobre si asporta l'apparato tiro-paratiroideo che pesa gr. 0,13.

Descrizione istologica. — Le modificazioni del parenchima tiroideo sono, per così dire intermedie tra quelle osservate negli animali trattati con grassi jodati e quelli trattati con joduri.

Troviamo infatti una grande quantità di sostanza colloide la quale riempie i follicoli, i cui epiteli non sono però appiattiti, ma anzi benissimo conservati. Qua e là si vedono degli ammassi compatti, i cui elementi sono benissimo conservati e che non fanno l'impressione quindi di follicoli vecchi avvizziti.

Tuttavia questi ammassi non sembrano superiori a quanto si osserva assai spesso nella tiroide del coniglio normale, mentre certamente è aumentata la sostanza colloide.

I vasi sanguigni ed il tessuto connettivo sono assolutamente normali.

Altre esperienze praticate continuando la somministrazione della tirojodina per un tempo maggiore (anche 2 mesi e più) ed arrivando fino alla dose complessiva di 3 gr., dimostrano che talvolta si può ottenere una maggiore estensione delle zone compatte, i cui elementi hanno una certa tendenza a disporsi

in forma di follicoli, senza però che questa estensione sia, nemmeno lontanamente paragonabile a quanto fu descritto a proposito dei grassi bromati.

Ricerche istologiche sulle modificazioni di un lobo della tiroide in seguito all' asportazione dell' altro lobo.

Data la grandissima importanza dell' apparato tiroparatiroideo per l' economia animale, è logico pensare che l' asportazione di un lobo determini una iperfunzione nell'altro lobo e per un assioma fisiopatologico è logico ancora pensare che a questa aumentata funzionalità deva corrispondere una modificazione anatomica, purchè ci sia un tempo sufficiente affinchè questa modificazione possa prodursi. Io ho praticato in questo senso sei esperienze i cui risultati furono tutti concordi; esperienze che differirono tra loro solo perchè talvolta invece che un lobo fu portato via un lobo e mezzo e perchè l' altro lobo o la porzione di lobo rimasta venne esaminata nei vari casi un mese, due mesi e tre mesi dopo la prima asportazione. Dato che si fosse verificata una ipertrofia nel lobo o porzione di lobo rimasta, io volevo vedere se le modificazioni di struttura stessero a carico specialmente della colloide o degli epiteli e se fossero paragonabili a qualcuna delle modificazioni da me trovate e che prima ho descritto. Già *Hürtle* (3) aveva fatto ricerche simili. Soltanto egli asportava la porzione di lobo rimasta, pochi giorni dopo il primo atto operativo.

Riporto a titolo d'esempio due tra le esperienze da me fatte.

Osservazione XVII. — Coniglio del peso di gr. 1800. Il giorno 15 agosto 1903, si asporta senza incidenti il lobo destro della tiroide (tiroide e relative paratiroidi). Pesa gr. 0,06.

L'esame microscopico di questo lobo, lo dimostra assolutamente normale. Fra follicoli ampi, numerosi, contenenti colloide notansi qua e là delle masse epiteliali compatte disposte in forma di follicoli compatti o di brevi cordoni, come si osserva normalmente.

L' animale durante un mese sta perfettamente bene e non varia di peso.

Il 16 settembre 1903 si asporta l'altro lobo che pesa gr. 0,08 e che presenta notevoli differenze dal I°.

Descrizione istologica. — Troviamo anche in questo follicoli numerosi e bene sviluppati, ma vediamo ancora molto, ma molto più estese le masse epiteliali compatte. Queste a piccolo ingrandimento sembrano formate esclusivamente da elementi cellulari addossati reciprocamente. Ad ingrandimento maggiore (Reichert obb. 6, oc. 3 e Reichert imm. omog. $^1/_{12}$ oc. comp. 4) vedi anche fig. 3ª), si nota che quasi ovunque i loro elementi tendono a disporsi in forma di follicolo, limitano cioè delle piccole cavità in cui si trova ora sostanza granulosa od elementi in via di disfacimento, ora una sostanza che ha i caratteri della colloide. Volendo interpretare per follicoli anche queste piccole cavità, si vede che il loro numero è assai maggiore di quanto osservavasi nel I° lobo (nel I° lobo 20-25 per campo microscopico, nel II° 30-35 (Reichert obb. 6, oc. 3).

Tutte le cellule sono inoltre perfettamente conservate e non si scorge alcuna alterazione del connettivo o dei vasi sanguigni.

Siamo quindi dinanzi ad un quadro che è assai simile a quello descritto a proposito dei grassi bromati. Se ci sono differenze, esse sono quantitative, non già qualitative.

Osservazione XVIII. — Coniglio del peso di gr. 1500. Il 18 agosto 1903 si asporta il lobo destro e la metà inferiore del sinistro, che pesano gr. 0,10. Questi lobi sono assolutamente normali. Presentano però la colloide in quantità un po' maggiore di quanto fu osservato nel caso precedente.

L'animale sta benissimo per 3 mesi. Il 18 novembre 1903 si asporta il resto del lobo sinistro, che pesa gr. 0,065.

Descrizione istologica. — Facendo astrazione del tessuto connettivo cicatriziale che si è sviluppato intorno al punto in cui fu legato e sezionato l'organo, le modificazioni istologiche sono quasi identiche a quelle descritte nella precedente osservazione e consistono quindi in un notevole aumento delle masse compatte e del numero dei follicoli.

La sostanza colloide è pure contenuta in quantità notevole, senza però che essa eserciti una compressione sugli epiteli follicolari, per cui l'aspetto di questa tiroide è simile a quello descritto nelle osservazioni IVª, Vª e VIª (grassi bromati), nelle quali si osserva aumento della colloide e degli epiteli, specialmente quando, come nell'osservazione VIª la somministrazione del grasso venga continuata per un periodo di tempo abbastanza lungo.

Cercheremo ora di interpretare le varie modificazioni istologiche da noi descritte in tutte queste esperienze.

Considerazioni intorno ai reperti descritti.

Se noi consideriamo bene quanto fu esposto, vediamo che le modificazioni istologiche osservate per l'azione di varî farmaci (grassi bromati, jodati, bromuri, joduri, tiroidina, tirojodina) possono essenzialmente ridursi a due tipi. Al tipo cioè caratterizzato da un aumento della colloide ed a quello in cui il fenomeno più spiccato è dato invece da una prevalenza notevole dagli elementi cellulari sulla colloide.

Mentre l'interpretazione della prima serie di modificazioni non offre, a quanto mi sembra, alcuna difficoltà, è assai più difficile invece l'interpretazione della seconda, come ce ne fa fede il poco accordo tra gli autori che hanno osservato modificazioni consimili.

Nel primo caso si tratta senza dubbio di un aumento del processo normale di secrezione della colloide. Tale aumento per l'azione dei grassi jodati o di piccole dosi di joduri o di tiroidina o di tirojodina non raggiunge mai proporzioni tali da costituire uno stato patologico; se al contrario le dosi di joduri, tiroidina, tirojodina sono molto notevoli, allora la secrezione della colloide, aumenta in modo da dilatare il volume dei follicoli da esercitare una compressione sugli epitelî follicolari, e da determinare infine una condizione patologica simile, entro certi limiti, a quella che si riscontra talora nell'uomo, e che costituisce il cosidetto *struma colloide*, il quale secondo *Virchow*, *Wölfler* (8), *Müller* (17) ed altri, non rappresenta che una esagerazione del processo normale di secrezione.

Come lesioni secondarie si possono allora osservare alterazioni e degenerazione grassa degli epitelî, sclerosi del connettivo interfollicolare e perivascolare, ecc. ecc. Ma in via generale possiamo dire però che il tessuto tiroideo reagisce all'introduzione dei joduri, tiroidina, ecc., con una più abbondante produzione di sostanza colloide.

Per quanto si riferisce all'interpretazione del II° tipo di modificazioni, di quelle cioè caratterizzate dalla prevalenza degli elementi cellulari sulla colloide, noi possiamo formulare

quattro ipotesi che poi discuteremo per vedere quale di esse possa essere applicata nei nostri casi.

I. Considerando che la tiroide presenta già fisiologicamente delle variazioni individuali, noi potremmo pensare: che le masse compatte, presenti in sì grande quantità, stieno a rappresentare soltanto il tipo fisiologico di quelle determinate tiroidi e che quindi non abbia avuto luogo alcuna modificazione di struttura.

II. Che in un periodo antecedente alle nostre osservazioni istologiche, la colloide sia stata secreta e contenuta in quantità molto maggiore; ma che poi la secrezione si sia arrestata, che la colloide contenuta nei follicoli sia passata nei linfatici, che i follicoli vuoti si sieno raggrinzati per addossamento delle loro pareti, dando così luogo all'aspetto compatto del tessuto e che infine le piccole cavità osservate possano rappresentare follicoli non ancora completamente raggrinzati; per cui si avrebbe in conclusione quella forma che venne descritta dal *Garnier* (11), come stato di *atiroidazione*, di cessata funzione tiroidea.

III. Che esista realmente una proliferazione cellulare, e che l'aspetto compatto del tessuto sia dovuto a una estensione delle masse compatte ed a neoformazione di follicoli, i quali potrebbero derivare o dalle masse compatte o dai follicoli preesistenti.

IV. Che tali masse compatte rappresentino ritardi o regressioni nell'istogenesi della tiroide, la quale avrebbe perciò conservato il suo tipo embrionale (*Perrando*).

La prima ipotesi non mi pare che possa essere ammessa. È vero che fisiologicamente, come ho già detto in altra parte di questo lavoro, esistono delle differenze individuali nella tiroide, per quanto riguarda i rapporti tra sostanza colloide ed epitelî; ma queste differenze, a meno che non si tratti di embrioni o di animali proprio giovanissimi, ciò che non era il mio caso, non superano certi limiti e non si arriva mai, almeno secondo la mia esperienza, a vedere normalmente aspetti quali io ho descritto nelle osservazioni I, II, IV, V, VI, XVII, XVIII.

Tuttavia io per convincermi ancor più che non si trattava di condizioni individuali fisiologiche, ho praticato altre esperienze che non ho riportato prima ed a cui accennerò ora in breve.

A degli animali si asportava un piccolo pezzetto di tiroide che veniva accuratamente esaminata, riscontrando che aveva aspetto normale, adulto e non embrionale.

Poi al coniglio venivano somministrati per un tempo più o meno lungo i grassi bromati. Dopo 15-30-45 giorni o più, veniva asportato il resto dell'apparato tiroparatiroideo, nel quale, microscopicamente si riscontravano le modificazioni descritte.

Devo dire però a questo proposito che l'intensità di tali modificazioni, non dipendeva soltanto dall'introduzione di quantità maggiori o minori di grasso bromato e dal tempo più o meno lungo, durante il quale questo acido grasso bromo-sostituito veniva somministrato, ma in piccola parte ancora dal tipo fisiologico individuale dell'animale in esperimento. Vale a dire, *caeteris paribus*, lo sviluppo delle masse compatte si presentava più accentuato là dove normalmente si vedevano abbastanza estese (relativamente) le zone di *Wölfler;* mentre al contrario era meno accentuato in certi casi (rari del resto) in cui la tiroide era costituita essenzialmente da ampi follicoli contenenti colloide. Ciò forse potrebbe servire a comprendere perchè nella sola osservazione III, il reperto istologico differisca da quello delle altre osservazioni dello stesso genere.

Riguardo alla seconda ipotesi, essa potrebbe forse essere ammessa, s'io non avessi, specialmente per consiglio del professor *Bonome*, che si prestò gentilmente ad esaminare i miei preparati, prolungato le esperienze nutrendo i conigli con grassi bromati per un periodo di tempo di tre mesi e più.

Ora considerando che nei miei preparati non si osservano mai fenomeni degenerativi cellulari, e che non si arriva ad ottenere una proliferazione degli elementi connettivali anche adoperando per un tempo così lungo ed in dosi intense i grassi bromati, considerando ancora che non sempre la col-

loide appare diminuita, mentre quasi sempre si riscontrano più o meno estese, ma sempre più del normale, le masse compatte, non sembra certo che alla scomparsa della colloide ed al successivo addossamento (raggrinzamento) delle pareti dei follicoli, sia dovuto l'aspetto compatto, quasi embrionale di tiroidi di conigli adulti (di peso mai inferiore a gr. 1250, spesso assai superiore). Se così fosse gli elementi cellulari dovrebbero essere alterati; in causa del raggrinzamento dei follicoli si dovrebbe sviluppare il tessuto interstiziale, ed inoltre la colloide fuori uscita dai follicoli, si troverebbe in quantità negli spazî linfatici, a meno che non fosse stata già riassorbita. Ma questi fatti non si riscontrano nei miei preparati, nei quali troviamo invece aumento nel numero dei follicoli di piccola dimensione ed elementi perfettamente conservati e di aspetto giovanile.

È ben vero che l'*Amaldi* (14), il *Garnier* (11), ed altri interpretano la presenza di follicoli piccoli e l'estensione delle masse compatte, come fenomeni regressivi della morfologia e della funzione della ghiandola. Ma i loro casi sono ben differenti dai miei, perchè essi descrivono lesioni notevoli e interstiziali e cellulari, ch'io ripeto, non ho mai riscontrato.

Ed è perciò che nei miei casi, l'aspetto compatto del tessuto deve avere altro significato.

Nel principio di questa memoria io ho richiamato l'attenzione su alcune particolarità che riguardano l'istogenesi della tiroide, perchè secondo il mio modo di vedere esse devono servirci ora a comprendere il significato delle modificazioni descritte.

Abbiamo visto che i follicoli, durante la vita embrionale, prendono incontestabilmente origine dalle zone di *Wölfler*, zone la cui presenza, se non supera certi limiti, costituisce un reperto normale della tiroide del coniglio anche adulto. Io credo che sotto l'azione dei grassi jodati, ma specialmente bromati o per l'asportazione di un lobo o più della tiroide, avvenga una proliferazione delle cellule che costituiscono queste zone e le cellule neoformate dieno luogo a nuovi follicoli SECONDO IL PROCESSO NORMALE DI ACCRESCIMENTO DELLA TIROIDE.

Io non ho visto, è vero, figure cariocinetiche, ma ho visto cellule binucleate e di aspetto spiccatamente giovanile e nell'interno dei piccoli follicoli, cellule contenenti granuli, le quali erano in via di disfacimento e si confondevano quasi con una sostanza pallida, granulosa che starebbe a rappresentare colloide in via di formazione.

Avremmo a che fare con un processo simile a quello che si riscontra tante volte nell'uomo e che costituisce lo *struma iperplastico*, nel quale pure le modificazioni istologiche si sono svolte *secondo il processo normale di accrescimento dell'organo* (*Virchow*, *Wölfler*, *Müller*, ecc.) e che perciò si distinguono da forme che a prima vista potrebbero sembrare simili, quali l'adenoma, nel quale invece la vascolarizzazione è atipica.

Uno dei principali caratteri dell'iperplasia è dato però anche dall'aumento di volume e di peso dell'organo. Purtroppo in alcuni dei miei casi fu trascurato l'esame del peso delle tiroidi, ma in altri in cui fu fatto dimostrò sempre un aumento notevole (vedi osservazioni).

Nei miei casi non avendo visto che dai follicoli prendessero origine formazioni gemmiformi, nè osservato follicoli con pareti costituite da più ranghi di cellule, crederei che la derivazione dei nuovi follicoli (dimostrata ancora dal loro notevole numero che supera di assai il numero normale, anche ammesse differenze individuali) avesse origine appunto dalle zone di *Wölfler*, i cui elementi proliferati vanno disponendosi in forma circolare per la pressione eccentrica esercitata dalla colloide che va formandosi per il disfacimento o secrezione delle cellule colloidee, e vanno limitando così le piccole cavità osservate.

E sono lieto di poter dire che tali mie vedute furono approvate dal prof. *Reklinghausen*, il quale assai cortesemente si prestò ad esaminare i miei preparati. Ed egli osservò che in questi casi non già di modificazioni regressive si trattava, ma anzi di eminentemente progressive, come era dimostrato dall'estensione delle masse compatte, dal gran numero dei follicoli, dalla perfetta conservazione degli elementi cellulari, fatti i quali rappresentavano uno stato paragonabile allo struma iperplastico.

Ed anche nell'evoluzione di queste modificazioni, abbiamo fenomeni simili a quelli che si riscontrano in stadî più avanzati dello struma parenchimatoso. Si è visto infatti che nutrendo a lungo gli animali con grassi bromati, si ottiene oltre all'aumento delle masse compatte, aumento della colloide.

Ed infine le ultime esperienze riportate, nelle quali abbiamo visto che l'asportazione d'un lobo o più dalla tiroide, determina dopo un certo tempo, nella porzione rimasta, modificazioni del tutto simili a quelle riscontrate per i grassi bromati, mentre l'animale *mantenendosi in condizioni di perfetta salute* dimostra che la porzione di tiroide esistente, basta a disimpegnare la importantissima funzione che prima disimpegnava tutto l'organo, queste esperienze, ripeto, mi pare portino ancora una prova di più in favore delle idee esposte.

Di una iperplasia della tiroide si tratta dunque nei miei casi e non di un ritorno allo stato embrionale nello stretto senso della parola, mancando la disposizione lacunare dei vasi, che rappresenta uno dei caratteri della tiroide embrionale (*Perrando*).

E perciò non possiamo neppure ammettere un arresto nella evoluzione dell'organo come osservò patologicamente il *Perrando* nei feti e nei neonati, anche perchè le mie esperienze furono fatte su conigli adulti, nei quali molte volte, prima di ogni trattamento, ho constatato che la tiroide presentava si masse compatte, ma non già tipo embrionale.

Non è facile spiegare perchè in alcuni casi (osserv. I^a^ e II^a^) la sostanza colloide si trovasse in quantità così scarsa. Può darsi tuttavia che in causa del risveglio d'una funzione quasi embrionale (proliferazione delle masse compatte) sia diminuita, soltanto però in un primo periodo, la capacità nei follicoli adulti a formare colloide.

Riguardo alle modificazioni strutturali della colloide (raggrinzamento, presenza di vacuoli, ecc.) non mi pare che presentino una grande importanza, potendo, come è ben noto, esser dovuta all'azione degli agenti fissatori (spec. alcool) come osservarono giustamente il *Perrando* ed altri.

* * *

Riassumendo quanto abbiamo esposto in questo lavoro, possiamo dire che nella tiroide si producono, per azione dei varî farmaci da noi impiegati, modificazioni ed alterazioni di struttura.

Modificazioni quando si usino grassi bromati o jodati anche in forti dosi, o piccole dosi di bromuri, joduri, tiroidina, tirojodina. *Alterazioni* se si impiegano dosi intense di questi ultimi.

Le modificazioni indotte dai grassi jodati sono per così dire intermedie tra quelle determinate dai joduri e dai grassi bromati, consistendo in un aumento della colloide, ed in un leggiero aumento delle masse compatte. E fatti simili si riscontrano usando pure i bromuri, i quali però, se impiegati in dosi intense, producono notevole aumento della secrezione colloidea e lesioni interstiziali e cellulari gravi.

I joduri, la tiroidina, la tirojodina agiscono determinando modificazioni od alterazioni che da un semplice aumento della secrezione colloidea, arrivano fino alla produzione del gozzo colloide.

Nella mia nota pubblicata nel 1902 intorno a questo argomento, trovai esperimentando sui cani, fatti simili, ma per quanto riguarda i grassi bromati, meno accentuati che per i conigli, ciò che può forse dipendere, dalla più costante presenza nella tiroide del coniglio adulto, di masse compatte.

Perchè poi i grassi bromati e jodati agiscano sul tessuto tiroideo in modo differente (almeno per quanto riguarda l'intensità dell'azione) dei rispettivi alogeni in essi contenuti ma somministrata sotto altra forma di combinazione, si può forse comprendere pensando che anche il loro contegno nell'organismo è ben differente da quello degli altri composti alogenati e rimando per maggiori particolari su ciò, ai lavori del *Coronedi* e *Marchetti* (28).

Non è mio compito di studiare in quali rapporti possano

stare le descritte modificazioni con i risultati ottenuti nel campo fisiologico dal *Coronedi* (1) o con i risultati negativi ottenuti dal *Lusena* (29) e da altri, somministrando joduri e bromuri agli animali stiroidati.

A me basta aver richiamato l'attenzione sui fatti descritti, i quali, a quanto mi sembra, dimostrano che gli alogeni in generale ed i grassi bromati e jodati in modo speciale, presentano delle interessantissime affinità verso il tessuto tiroideo!

Prima di chiudere questo lavoro sento il dovere di ringraziare vivamente il prof. *Coronedi* che mi ha suggerito queste ricerche, mettendo a mia disposizione un ricco materiale di studio, ed i professori *Bonome* e *Reklinghausen*, i quali si sono assai cortesemente prestati ad esaminare i miei preparati.

Strasburgo, i. E. gennaio 1904.

Bibliografia.

1. G. Coronedi e G. Marchetti, L'ablazione completa dell'apparato tiroparatiroideo nei cani nutriti con grassi alogenati. (*Rivista di patologia mentale e nervosa, 1902*).

G. Coronedi, L'ablazione completa dell'apparecchio tiroparatiroideo nei conigli nutriti con grassi alogenati. (*Atti dell'Accademia medico-fisica fiorentina, 1903.*

Idem, Invito ai medici di contribuire con nuovo indirizzo nel campo pratico, allo studio della fisiopatologia e terapia della glandola tiroide. *Comunic. fatta all'XI congresso sanitario interprovinciale dell'Alta Italia. Udine, 1903.* (*Rivista Veneta di scienze mediche, 1903*).

2. R. Luzzatto, Ricerche istologiche sull'apparecchio tiroparatiroideo di cani nutriti con grassi jodati e bromati. (*Archivio di Farmacologia e Terapeutica, 1902.* — E in sunto coll'aggiunta di 4 osservazioni posteriori nella *Rivista Veneta di scienze mediche, 1902*).

3. G. Perrando, Sulla struttura della tiroide nei neonati in varie condizioni anatomo-patologiche. (*Studi sassaresi, 1902*).

Idem, Contributo preliminare intorno alla struttura della tiroide nei neonati. (*Genova, 1901*).

4. Benda, *Verhandlungen der physiol. Gesellsch. zu Berlin, 1903.*

Idem, *Arch. f. Anat. u. Physiol., 1900.*

5. Galeotti, Beiträge zur Kenntniss der Secretionserscheinungen in der Epitelzellen der Schilddrüse. (*Arch. f. Anat. u. Entw., 1897*).

6. Brazzà e Vassale, Nuovo metodo per la colorazione della sostanza colloide ecc. *Rivista sper. di freniatria e medicina legale, 1894*).

7. Vassale e Bizzozero, Produzione e rigenerazione degli elementi cellulari. (*Archivio per le scienze mediche, 1887*).

8. Wölfler, Ueber die Entwiklung und den Bau der Schildrüse. (*Arch. f. Klinische Chirurgie, 1883*).

9. Lustig, Contributo alla conoscenza dell'istogenesi della glandola tiroidea. (*Lo Sperimentale, 1891*).

10. Torri, La tiroide nei morbi infettivi. (*Il Policlinico, 1900*).

11. Garnier. La glande thyroide dans la maladies infectieuses. (*Paris, G. Carrè e C. Naud. Ed., 1899*).

12. Renaut, Citato da Garnier.

13. Hürtle, Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. (*Arch. für gesammte Physiol., 1894*).

14. AMALDI, La ghiandola tiroide negli alienati. (*Rivista sper. di freniatria e medicina legale, 1897*).

15. BIONDI, Contributo allo studio della glandola tiroide. (*Soc. italiana di chirurgia, Roma, 1892*).

16. KOHN, Studien ueber die Schilddrüse. (*Arch. f. microscop. Anat. 1897*).

17. MÜLLER, Beiträge z. Histologie der normalen u. der erkrankten Schilddrüse. (*Beiträge zur pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., 1896*).

18. KRÜMELIG, Citato da MÜLLER.

19. ROGER e GARNIER, Citati da GARNIER (11).

20. KASHIWAMURA, (*Virchow's arch., 1901*).

21. PANSINI, Sopra un caso di anemia perniciosa progressiva. (*Giornale dell'assoc. dei medici e naturalisti, 1897*).

22. PANSINI e BENENATI, Un caso di morbo di Addison con reviviscenza del timo ecc. ecc. (*Il Policlinico, 1902*).

23. KATZENSTEIN, Ueber einige experimentelle Beobachtungen an der Schilddrüse. (*Deutsch. med. Wochschr. 1898*).

24. N. BIAGI, La tiroide nella nevrectomia del simpatico e dei laringei. (*Il Policlinico, 1901*).

25. GUERRIERI, Azione del fosforo sulla glandola tiroide. (*Riv. sper. di freniatria e medicina legale, 1896*).

26. ANGIOLELLA, Sull'avvelenamento sperimentale da tiroidina in rapporto alla genesi del morbo di Basedow. (*Annali di nevrologia, 1897*).

27. GLEY e NICOLAS, Premiers résultats des recherches sur les modifications des glandules thyroidiennes après la thyroidectomie. (*Compt. rend. des séances de la Société de Biol., 1895*).

28. G. CORONEDI e G. MARCHETTI, Ricerche farmacologiche sullo jodio e nuovo contributo alla Chimica fisiologica dei grassi. (*Ann. di Chimica e farmacologia, 1898*).

IDEM, Sul valore terapeutico degli olî grassi jodati. (*La settimana medica dello Sperimentale, 1896*).

IDEM, Ricerche farmacologiche sul Bromo e nuovo contributo alla Chimica fisiologica dei grassi. (*Lo Sperimentale, 1902*).

29. LUSENA, Fisiopatologia dell'apparato tiro-paratiroideo. (*Firenze, 1899*).

Spiegazione delle tavole.

FIGURA I. — Tiroide coniglio osservaz. I^a^ (Reichert, obb. 6, oc. 2). Quasi tutto il tessuto si presenta costituito da masse compatte.

a) follicoli adulti con colloide.

b) masse compatte disposte in forma di cordoni.

c) follicoli in via di formazione.

FIGURA II. — Piccola porzione di tiroide coniglio osserv. II^a^. (Reichert, immers. omogenea 1|12 oc. comp. 4).

a) piccolissimi follicoli le cui pareti sono formate da elementi perfettamente conservati e limitanti cavità in cui vedonsi elementi granulosi in via di disfacimento ed una sostanza pallida, granulosa.

b) cellule granulose (colloidee) in via di disfacimento.

c) cellula granulosa non ancora degenerata.

FIGURA III. — Tiroide coniglio osserv. XVII. (Reichert, obb. 6, oc 3).

a) ampio follicolo adulto.

b) masse compatte disposte in forma di cordoni o di follicoli.

c) follicoli in via di formazione.

FIGURA IV. — Tiroide coniglio osservaz. XII^a^. (Reichert, obb. 6, oc. 3).

a) follicoli distesi da eccesso di colloide e comunicanti fra loro per rottura delle pareti divisorie.

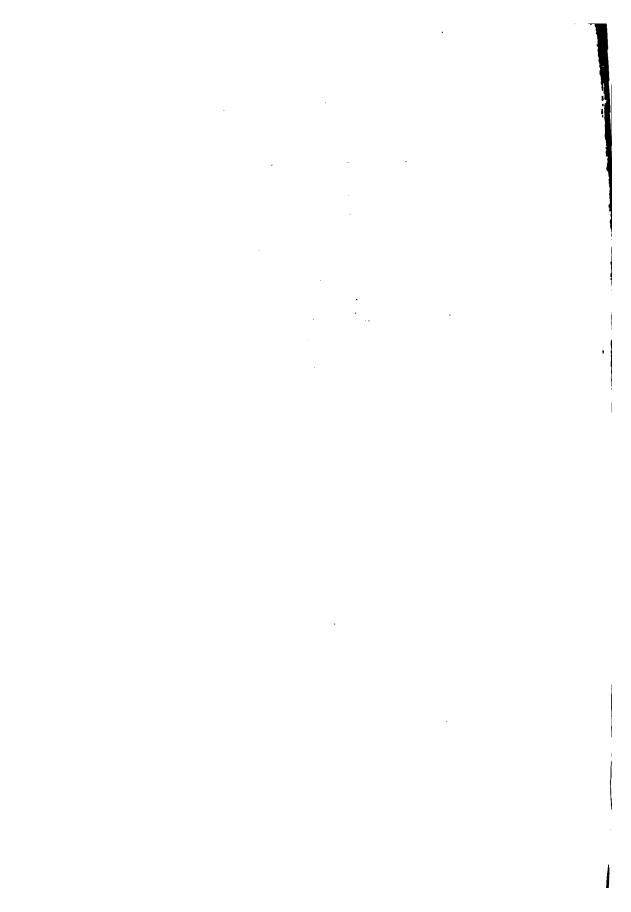
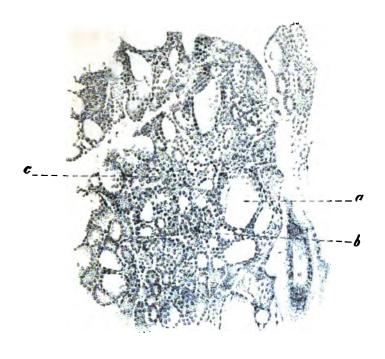
b) epiteli follicolari appiattiti per la pressione esercitata dall'eccesso di colloide.

fig. 1

fig. 2ª

Dott. Riccardo Luzzatto - *Ricerche istologiche sull'apparecchio tiro-paratiroideo di animali nutriti con grassi alogenati.*

fig. 3

fig. 4ª

Dott. Riccardo Luzzatto - *Ricerche istologiche sull'apparecchio tiro-para-*

[DAL LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE ED ISTOLOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PAVIA, DIRETTO DAL PROF. C. GOLGI].

I RISULTATI DELLE NUOVE RICERCHE SULL'EZIOLOGIA DELLA RABBIA.

(Con una tavola).

DOTT. A. NEGRI, ASSISTENTE.

Le numerose pubblicazioni che in questi mesi sono apparse sul microrganismo che io ho potuto mettere in evidenza nel sistema nervoso degli animali rabbiosi, mi dimostrano l'interesse che le mie ricerche hanno suscitato tra gli studiosi. Questo interessamento mi incoraggiava a render noti, un paio di settimane or sono, i risultati di alcune ulteriori ricerche che si riferiscono all'infezione rabica degli uccelli; mi lascia ora sperare che non sarà giudicata opera del tutto superflua, se, nel modo migliore che mi sarà possibile, riassumerò in questa nota quanto si è fatto e da me e dagli altri, seguendo l'indirizzo che io ho potuto indicare, nello studio di questo argomento.

Nel sistema nervoso degli animali idrofobi, ed unicamente nel sistema nervoso degli animali affetti da questa malattia, date certe condizioni, si può mettere in evidenza uno speciale microrganismo di una organizzazione alquanto elevata, da ascriversi tra i protozoi.

Il parassita, nei suoi stadi che finora sono noti, risiede nell'interno delle cellule nervose e con una distribuzione varia nelle diverse regioni dell'asse cerebro-spinale, a seconda della via d'ingresso dell'infezione e, in certe specie, in rap-

porto con il quadro clinico della malattia. La sua presenza però, data una opportuna durata del periodo di incubazione, è un fatto costante ed io l'ho potuto sempre riscontrare in tutti gli animali che — sia naturalmente che per via sperimentale — avevano contratto l'infezione rabica e ne avevano presentato i sintomi.

Il cane però è la specie che, finora, mi ha dato i migliori risultati ed i più evidenti, e sul cane inoltre in modo particolare si sono dirette le mie ricerche perchè, fin dal principio, io intravedeva da esse quelle applicazioni di indole pratica, di cui i fatti hanno poi luminosamente assodato l'importanza.

Io prenderò quindi a modello della mia descrizione quanto si può rilevare nei cani che hanno presentato il quadro della rabbia furiosa tipica: accennando alle altre forme della malattia ed ai reperti che si ottengono nelle altre specie mi limiterò a brevi cenni allo scopo di evitare inutili ripetizioni.

In quei cani che sono morti di rabbia furiosa, in seguito all'inoculazione endocranica sottodurale di virus di strada, le forme del parassita si riscontrano specialmente localizzate nell'encefalo. Esse sono più numerose e più sviluppate se l'animale ha dovuto soccombere 15-16 o più giorni dall'iniezione, ma si possono trovare anche se la durata totale della malattia è stata di qualche giorno più breve.

Il corno d'Ammone, con regola quasi costante, è la sede di predilezione del maggior numero delle forme parassitarie e di quelle maggiormente sviluppate.

Con molti procedimenti tecnici, nelle sezioni dei pezzi conservati con le modalità solite, e sovratutto con il metodo di colorazione del *Mann*, ovvero, allo scopo di studiare le cellule isolate, macerando il tessuto nervoso in alcool al terzo e esaminando poi, senza alcuna colorazione, in glicerina leggermente acidificata, si possono con la massima chiarezza rilevare i parassiti che, nell'interno delle cellule nervose o nei loro prolungamenti, si presentano con dimensioni e con forma assai varia.

Per la forma, da parassiti rotondeggianti o leggermente

ovalari, si passa ad altri ellittici, allungati, ad altri grossolanamente triangolari ad angoli arrotondati; qua e là qualche individuo con un leggiero strozzamento nella sua parte mediana.

Queste differenze di forma però si riscontrano soltanto in quei parassiti che hanno di già raggiunto un certo grado di sviluppo, qualche μ di diametro.

Le forme più piccole sono tutte rotondeggianti o leggermente ovali: aumentando di volume il microrganismo si adatta poi alle condizioni che trova nella cellula, e così rimane rotondeggiante quando è circondato da abbondante protoplasma; quando risiede nei prolungamenti è ellittico, allungato, col suo maggior asse parallelo all' asse maggiore del prolungamento; se invece si trova in quella porzione del corpo cellulare che è limitata da un lato dal nucleo, dagli altri dai margini della cellula che si vanno ravvicinando per dare origine al grosso prolungamento protoplasmatico presenta non di rado la forma grossolanamente triangolare.

Le dimensioni dei microrganismi che risiedono nelle cellule nervose possono poi essere le più svariate. In certi casi io ho potuto incontrare delle forme parassitarie allungate che misuravano 27 μ di massimo diametro su di un diametro trasverso di quasi 6 μ, altre forme maggiori di 20 μ. Ma queste, soltanto date alcune condizioni, che è difficile stabilire ora con precisione. Nella grande maggioranza dei numerosissimi cani esaminati i parassiti più grossi oscillano tra i 10 e 15 μ di massimo diametro; da essi, attraverso tutta una serie di forme di passaggio, si arriva a parassiti della grandezza di 1 μ, anche più piccoli, che si mettono in evidenza col il metodo del *Mann* che permette di constatare una differenziazione nel loro interno, si arriva poi a granulini, pure colorati in rosso da questo metodo, che è impossibile decidere se siano parassiti nel loro primissimo stadio endocellulare ovvero l' espressione di eventuali formazioni del tessuto.

Qualunque siano le dimensioni che il microrganismo ha raggiunto esso lascia riconoscere una intima struttura che, nelle forme fino ad ora osservate, si presenta in modo caratteristico e costante.

Questa struttura si riscontra non solo nei preparati colorati e in quelli ottenuti per macerazione del tessuto nervoso, ma anche, e nel modo più evidente, nelle forme parassitarie esaminate a fresco.

Con tutti questi metodi di esame in esse si rilevano delle particolari formazioni che si possono raggruppare in due categorie: corpicciuoli rotondeggianti, splendenti, di grandezza uniforme e altri corpi più grossi, finamente granulosi, di svariate dimensioni, di forma irregolarmente ovale od allungata.

Il maggior numero delle forme parassitarie contiene una sola di queste grosse formazioni, che occupa una posizione centrale ovvero è spostata verso la periferia. Attorno a questa sono disposti i corpicciuoli rifrangenti in numero vario, a seconda delle dimensioni del parassita: numerosissimi nelle forme grosse vanno a mano a mano riducendosi di numero a misura che si risale verso gli individui meno sviluppati, finchè si arriva alle forme più piccole che lasciano rilevare una sola formazione nel loro interno. A quale delle due categorie accennate essa appartenga sarebbe attualmente difficile il determinarlo.

Questo però non è il solo tipo di struttura che si può rilevare: talora, nelle forme più grosse, sembra che i corpi granulosi manchino affatto, cosicchè il parassita appare fittamente ripieno di corpicciuoli piccoli di grandezza quasi uniforme, tal' altra, invece di un solo corpo centrale, se ne hanno due, tre, quattro alquanto più piccoli e diversamente disposti....

Tale varietà di reperti impone per il momento un grande riserbo sull' interpretazione di queste formazioni interne: questa sarà possibile solo quando sarà noto il meccanismo di loro formazione, e quando si potranno ritrovare altri stadi del parassita che ci faranno conoscere, se non completamente, almeno in parte, il suo ciclo evolutivo.

Per ora io mi limito alla pura descrizione obbiettiva di questi fatti così caratteristici, ricordando, che con svariati metodi di colorazione, i corpicciuoli interni non si dimostrano omogenei, ma bensì costituiti da due porzioni, una centrale l' altra periferica e che le due parti si comportano diversamente di fronte a svariate sostanze coloranti.

Oltre alle cellule del corno d' Ammone il microrganismo può invadere, nella rabbia furiosa del cane, anche quelle di tutte le altre regioni del sistema nervoso.

Prima tra queste è il cervelletto e per la costanza con la quale le forme parassitarie si ritrovano, e per il loro abbondante numero e le notevoli dimensioni.

Nel cervelletto i parassiti risiedono nelle cellule di *Purkinje*, talora una sola cellula ne contiene 3–4–5, anche di più, taluni nei grossi prolungamenti protoplasmatici, non di rado a grande distanza dal corpo cellulare.

Stadi endocellulari, sebbene non molto abbondanti e di piccoli diametri, si trovano poi nella corteccia cerebrale, specialmente nelle grandi cellule piramidali, si rilevano nelle cellule nervose del ponte e del midollo allungato, ed inoltre in quelle del ganglio di *Gasser* e dei gangli spinali, sopra tutto in quelli della regione cervicale; il midollo spinale invece dà di solito un reperto assai scarso.

Questa, nelle grandi linee, la legge di distribuzione delle forme endocellulari del microrganismo nel sistema nervoso di quei cani che, inoculati per via endocranica, hanno contratto la rabbia furiosa.

La stessa distribuzione noi possiamo rilevare nei cani che hanno presentato questo quadro clinico, qualunque sia stata la via d' ingresso dell' infezione, (oculare, mucosa nasale o labiale, nervo mediano ecc.).

Naturalmente la legge può talvolta andare soggetta a delle eccezioni, per quanto riguarda l' abbondanza o la presenza delle forme endocellulari nelle diverse parti del sistema nervoso, ma questi casi, che si dovranno tener sempre presenti all' atto pratico, sono però assai scarsi.

Nella rabbia paralitica invece la distribuzione delle forme endocellulari può essere molto diversa. In quei cani che sono morti in seguito all' inoculazione di virus nel nervo ischiatico e che hanno presentato soltanto i caratteristici sintomi della paralisi ascendente, il microrganismo si riscontra specialmente nei gangli spinali, è raro nelle cellule del midollo spi-

nale; nell'encefalo può mancare completamente, se si trova in qualche regione è sempre con stadi assai poco sviluppati.

Questo rapporto tra la distribuzione del parassita in alcuni suoi stadi, e il diverso quadro clinico della malattia, sperimentalmente riprodotta, a me sembra che meriti di essere preso in una certa considerazione perchè, sebbene richieda ulteriori ed accurate ricerche, ci lascia intravedere la spiegazione della sintomatologia così diversa che offre a seconda dei casi questa forma morbosa.

E così pure credo che meriti di essere ricordato un altro fatto che ho potuto stabilire con ricerche eseguite non solo nel cane, ma anche in altri mammiferi, che cioè al primo apparire dei sintomi che accennano al manifestarsi della malattia, il microrganismo incomincia a presentarsi in una certa abbondanza entro alle cellule nervose; e che il corno d'Ammone è una delle regioni, nelle cui cellule esso di solito dapprima compare. Anche questa relazione, data la natura di questa forma morbosa, essenzialmente caratterizzata da fenomeni di alterata funzionalità del sistema nervoso, non è certamente priva di interesse.

Nel gatto, nel coniglio, negli altri piccoli mammiferi, resi sperimentalmente idrofobi, il parassita si ritrova con le stesse leggi di distribuzione, con le medesime proprietà e fine struttura. Mi limiterò a ricordare che nel coniglio esso non raggiunge mai un notevole sviluppo; le più grosse forme che io ho potuto osservare presentavano al massimo 8-10 μ di massimo diametro, anche in questa specie nel corno d'Ammone, la maggior parte di esse si mantiene sotto limiti più bassi, però lasciano sempre riconoscere la tipica struttura interna sopra descritta.

E sempre la medesima tipica struttura e modalità di distribuzione noi troviamo nei mammiferi che hanno contratto la rabbia naturalmente.

Le numerose ricerche eseguite in questi ultimi tempi su svariate specie dimostrano all'evidenza questa mia affermazione; è in seguito ad esse anzi che noi siamo ora in possesso di quel metodo sicuro per la diagnosi rapida della rab-

bia, che invano si era cercato nelle peculiari alterazioni del tessuto nervoso. Naturalmente, anche l'uomo rientra nella legge generale.

Nell'uomo, come ho scritto nella mia prima comunicazione, io aveva bensì potuto constatare la presenza del microrganismo nelle cellule di *Purckinje* del cervelletto di una vecchia morta di rabbia in seguito a morsicatura di un cane idrofobo, ma la mancanza del materiale mi aveva impedito quella ricerca sistematica nelle diverse parti del sistema nervoso che è stata poi eseguita dagli altri osservatori. Ritrovato dal *Daddi* (4) in tre casi, dal *Pace* (15) in quattro, il parassita è stato poi minutamente studiato nella sua distribuzione nel caso descritto dal *Bertarelli* e *Volpino* (7), e in quello ultimamente riferito dalla *Luzzani* (17).

Questi studi che dimostrano, come del resto era prevedibile, la costante presenza dell' agente patogeno anche nell' uomo rabbioso, provano inoltre, che, anche nell' uomo, il parassita nella sua localizzazione e distribuzione si comporta come negli altri mammiferi.

Se noi raggruppiamo ora tutti questi fatti, aggiungendo quanto ho in questi ultimi giorni reso noto, che anche in quelle specie di uccelli (oche) nelle quali si può riprodurre l'infezione rabica, si osserva il microrganismo nei suoi stadi endocellulari tipici, noi possiamo ora affermare che *in tutti gli animali che hanno contratto l' infezione rabica — sia naturale ovvero provocata sperimentalmente — si può riscontrare il parassita da me descritto, che si ritrova soltanto in questa infezione della quale deve considerarsi l' agente specifico.*

* * *

Questi i più importanti dati di fatto che le mie ricerche hanno messo in evidenza e che io ritengo mi permettano la conclusione ora esposta.

La conferma di questi fatti è venuta con sollecitudine e completa da parte di numerosi ricercatori — dal *Daddi* (4) mediante osservazioni su abbondante e svariato materiale (uomo, cane, coniglio), dal *Bertarelli* e dal *Volpino* (uomo, cane,

coniglio (5, 6, 7, 8, 9)), dal *Martinotti* (10), dal *Guarneri* (11), dal *Celli* e *Di Blasi* (12-13), dal *Pace* (15), dal *D'Amato* (14), dal *Bosc* (16), dalla *Luzzani* (17).

Ma queste comunicazioni poco aggiungono a quello che io avevo di già reso noto, per quanto si riferisce alla distribuzione, alla sede, alla struttura delle forme parassitarie, quindi, pur riconoscendone il valore, mi limito ad accennarle, avendo di già messo in rilievo la parte che gli altri hanno avuto nello studio della rabbia nell' uomo.

Le successive ricerche si sono inoltre rivolte a stabilire alcune proprietà del parassita che meritano di essere ricordate.

Fin dalla mia prima nota io faceva rilevare, che, parallelamente alle note proprietà del sistema nervoso degli animali rabbiosi di conservare inalterata, entro certi limiti di tempo, la virulenza malgrado l' avanzata putrefazione e di mantenerla inalterata nella glicerina, il microrganismo da me descritto conserva la sua vitalità e le sue proprietà caratteristiche, malgrado la putrefazione, dopo l' immersione prolungata nella glicerina.

Nella seduta della Società Medica di Pavia del 26 giugno dello scorso anno (vedi *Bollettino*, 1903, n. 4, verbali delle Adunanze, pag. XXXVIII) io accennava inoltre che le forme endocellulari del parassita vengono rapidamente distrutte dagli alcali caustici, anche in soluzione debole, sono invece dotate di grande resistenza verso gli acidi minerali, nei quali si mantengono inalterate nella loro forma e dimensioni.

Lo studio del modo di comportarsi del microrganismo di fronte ad altri svariati agenti è stato poi eseguito dal *Daddi*, dal *Bertarelli*, dal *Volpino*, dal *D'Amato*.

Il *Daddi* ha esperimentato su pezzetti di corno d'Ammone e di cervelletto di un cane morto di rabbia sperimentale, messi in sacchetti di celloidina ed introdotti nel peritoneo di conigli. Dopo 3 giorni, nei preparati fissati convenientemente e colorati col metodo del *Mann*, egli ritrovò dei corpicciuoli colorati in rosso, numerosi, che ricordavano i corpi da me descritti, sebbene diversi per forma e volume da quelli

che esistevano nelle porzioni non assoggettate ad alcun trattamento: dopo 4 giorni i corpi erano molto più numerosi e molto più piccoli. L'A. ritiene che questi corpicciuoli si debbano interpretare come forme parassitarie, non può decidere se si tratta d'individui giovani o del prodotto della proliferazione dei parassiti, oppure di uno stato di degenerazione dei medesimi; ricorda però che il contenuto dei sacchetti di celloidina inoculata nei conigli li rese idrofobi.

Il *Daddi* poi ha seguìto il parassita nel sistema nervoso assoggettato all'essiccamento, e l'ha potuto rilevare con chiarezza fino al 4° giorno nel corno d'Ammone e nel cervelletto, sebbene si presentasse raggrinzato.

Il *Bertarelli* ha sottoposto a diverse influenze (essiccamento, calore, putrefazione, glicerina, acqua, soluzione fisiologica) il sistema nervoso di animali morti per inoculazione di virus fisso, o di strada, o per rabbia naturale.

Con una serie sistematica di ricerche ha stabilito che il microrganismo con tutti questi mezzi non si altera sensibilmente, o al più si tratta di una modificazione sempre leggiera, fino a che si mantiene la virulenza del materiale esaminato.

Il *Volpino* che certo non poteva essere a cognizione di quanto io aveva soltanto riferito alla Società Med. Chirurg. di Pavia, ritrova alla sua volta la differente resistenza del parassita nella soluzione di potassa caustica al 33 °/₀ e nelle diverse soluzioni di acido acetico: mette inoltre in evidenza che il microrganismo è molto ricco di composti fosforati più di qualunque parte della cellula nervosa.

Il *D' Amato* in frammenti di corno d'Ammone di animali rabbiosi inoculati sottodura ad altri animali, ritrova dopo qualche giorno il protozoo inalterato. Nel breve riassunto, che solo finora conosco, della comunicazione di questo A. non è accennato al periodo di tempo trascorso prima di procedere all'esame.

* * *

Con questa breve rassegna il mio compito, da un punto di vista puramente dottrinale, sarebbe esaurito. La mia espo-

sizione è riuscita di necessità frammentaria, perchè si tratta di fatti che in molti punti non sono ancora ben chiariti, e soltanto con un ulteriore lavoro potranno essere armonicamente collegati tra di loro. Sebbene ancora incomplete, queste ricerche hanno però di già trovato una brillante applicazione, e su questa credo doveroso di soffermarmi e di metterla in rilievo.

Nella mia prima nota, riferendo i risultati ottenuti dallo studio del sistema nervoso di alcuni cani rabbiosi vaganti, io esprimevo la speranza che i nuovi reperti potessero fornire un mezzo per la diagnosi sicura dell'idrofobia molto più rapido che non i metodi attualmente in uso. Anche il *Daddi* non ha trascurato di accennare alla possibilità di una utile applicazione pratica dei nuovi risultati.

Le mie successive ricerche hanno dimostrato che un tale metodo, per diagnosticare con sicurezza e con sollecitudine questa forma morbosa, in quei casi che comunemente si presentano, noi lo possediamo ora con la ricerca del parassita specifico.

Difatti nel sistema nervoso di numerosi animali sospetti idrofobi, che mi sono stati trasmessi gentilmente da varî Istituti antirabici, io ho potuto con regola quasi costante rilevare il parassita in quei soggetti che la prova biologica dimostrò sicuramente rabbiosi: io ho potuto inoltre dimostrare che per questa diagnosi, nella massima parte dei casi, è sufficiente la ricerca delle forme endocellulari del microrganismo nel solo corno di Ammone, regione che non deve mai essere trascurata perchè permette di stabilire un giudizio sicuro anche quando la ricerca nelle altre parti è difficile ovvero infruttuosa.

Naturalmente, applicando questo metodo, converrà tener sempre presente, che le forme del microrganismo che sole finora conosciamo hanno talvolta una distribuzione diversa da quella tipica che ho sopra ricordato; inoltre, che esse appariscono in un certo numero entro alle cellule nervose, solo quando compaiono i sintomi della malattia, e perciò negli animali che si trovano nel periodo d'incubazione, si può avere una apparente contraddizione tra il reperto microscopico ed il risultato delle inoculazioni negli animali di prova.

Questi fatti impongono una ricerca completa delle diverse parti del sistema nervoso, quando il risultato è stato negativo nel corno di Ammone, e dato anche un esito generale infruttuoso, non permettono di escludere in modo reciso che l'animale non fosse eventualmente infetto.

Ma, all'atto pratico, ciò accade ben di rado e invece si può quasi sempre, come l'esperienza, dirò quasi giornaliera, oramai me lo dimostra, mediante la ricerca del parassita stabilire con certezza l'infezione quando è appunto necessario di determinarla con sollecitudine, per provvedere senza indugio alla cura degli individui lesi.

E questo, risulta nel modo più evidente non solo dalle mie ricerche, condotte su 88 animali sospetti rabbiosi, ma anche da quelle pubblicate dal *Volpino*, che su altri 37 casi ha avuto la più esatta corrispondenza tra la ricerca del microrganismo e la prova biologica.

Se a tutti questi si aggiungono i 18 casi del *Daddi*, senza contare altri pochi di altri osservatori, ed altri 70 e più che negli ultimi mesi sono stati raccolti e sempre con lo stesso risultato dalla *Luzzani* e da *Macchi*, in questo Laboratorio di Patologia generale, io credo che di fronte a così numerosa statistica non sia più lecito il dubbio sull'importanza e sull'utilità del nuovo mezzo diagnostico.

Questo continuo, regolare ripetersi dei medesimi reperti è certamente uno dei più validi argomenti, oltre ai criteri morfologici, a favore della natura parassitaria specifica delle particolari formazioni che io ho potuto mettere in evidenza nelle cellule nervose dei mammiferi idrofobi.

Io non mi nascondo che questa mia interpretazione potrà sollevare dei dubbi e ad essa si potrà muovere qualche obbiezione, però, fino ad ora, che io conosca, una sola ne è stata formulata con precisione.

Lo *Schüder* avendo sottoposto il virus rabico alla filtrazione ha ottenuto in alcuni casi il passaggio dell'agente morboso attraverso a candele che non si lasciavano attraversare dal vibrione del colera. Questo fatto, del resto già noto per

precedenti ricerche, è sufficiente allo *Schüder* per affermare con recisione che il microrganismo da me descritto, le cui dimensioni vanno da μ 1 a diametri molto più grandi; non può essere l'agente specifico della malattia.

Per riguardo a questa obbiezione apparentemente così grave, io non posso ora che ripetere quanto ho di già avuto l'onore di dire a questo proposito alla riunione della Società Italiana di Patologia che ebbe luogo a Firenze nello scorso ottobre.

Finora io ho potuto mettere in evidenza soltanto alcuni stadi del ciclo evolutivo del microrganismo, e più precisamente quelli che si osservano entro alla cellula nervosa; tutto ci fa supporre che esistano altre forme finora ignote, per la ragione che in parti e in organi virulenti mancano rappresentanti delle forme conosciute.

Ora tra questi stadî che ancora non si sono messi in evidenza è verosimile che ne esistano di quelli assai piccoli, perchè anche tra le forme ben riconoscibili per la loro struttura ve ne sono di quelle di diametri veramente minimi. Dato questo, non fa meraviglia che le forme più piccole possano talvolta passare attraverso i pori della porcellana e che quindi il filtrato possa riprodurre la malattia col suo quadro classico: tra i risultati delle esperienze di filtrazione del virus e il reperto morfologico non si vede invero contraddizione alcuna.

Queste considerazioni, insieme a quelle che a questo riguardo hanno poi giustamente esposto il *Bertarelli* e il *Volpino* e il *Celli* e *Di Blasi*, mi dispensano di ritornare ora sulla questione con nuovi argomenti.

Si potrebbe discutere sull'obbiezione se l'intero ciclo di sviluppo del parassita fosse ben conosciuto, per ora, esistendo ancora in questo delle notevoli lacune, il passaggio del virus rabico attraverso alla candela non ha affatto quel valore in senso contrario alla mia interpretazione, quale con leggerezza gli ha voluto attribuire lo *Schüder*, che sarebbe stato desiderabile avesse almeno letto con maggiore attenzione le mie note, se voleva dispensarsi dal fare qualche preparato prima di enunciare dei giudizî così recisi. E debbo ricordare che gli

AA. italiani ora citati, sull' interpretazione dei fatti da me resi noti e da loro confermati, hanno creduto di mantenersi in riserbo: riserbo che io comprendo pienamente data la scarsità e incompletezza delle loro osservazioni.

Nessun dato quindi, per il momento, che si opponga alle conclusioni che io ho formulato attenendomi unicamente ai fatti. Alle ricerche ulteriori (e la speranza è giustificata quando si ripensi al cammino percorso in così breve periodo di tempo) il metterne in luce di nuovi in appoggio a quelli di già così convincenti, ed il completare nei particolari il quadro che io ho potuto tracciare nelle sue linee generali.

Pavia, 20 febbraio 1904.

Bibliografia.

1. A. Negri, Contributo allo studio dell' eziologia della rabbia. (Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia, 1903, n. 2; Zeitschr. f. Hyg. u. Infek., Bd. XLIII, 1903).
2. A. Negri, Sull' eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti. (Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia, 1903, n. 4; Zeitsch. f. Hyg. u. Infek., Bd. XLIV, 1903).
3. A. Negri, Sull' eziologia della rabbia. La dimostrazione del parassita specifico nell' infezione rabica degli uccelli. (Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia, 1904. Seduta 22 Gennaio).
4. G. Daddi, Sull' eziologia dell' idrofobia, (Rivista critica di Clinica Medica, anno IV, n. 22, 1903).
5. G. Volpino, Sopra alcuni reperti morfologici nelle cellule nervose di animali affetti da rabbia sperimentale. (Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, n. 6, 1903).
6. G. Volpino, Sulla diagnosi istologica della rabbia. (Rivista d' Igiene e Sanità pubblica, anno XIV, 1903).
7. E. Bertarelli e G. Volpino, Osservazioni morfologiche e biologiche su un caso di rabbia umana, con speciale riguardo alla presenza e alla distribuzione dei corpi di Negri nel sistema nervoso centrale. (Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1903, n. 6).
8. E. Bertarelli e G. Volpino, Ricerche e osservazioni sperimentali sulla rabbia. (Rivista d' Igiene e Sanità pubblica, 1903).
9. E. Bertarelli, Sui rapporti tra le modificazioni di virulenza del virus rabico e le modificazioni dei corpi di Negri. (Rivista d'Igiene e Sanità pubblica, 1903).

10. C. MARTINOTTI, Alcune osservazioni e considerazioni su cervelli e gangli spinali di conigli morti per infezione di virus rabico. (Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, 1903, n. 6).
11. G. GUARNERI, 12. A. CELLI, Rendiconto della seconda riunione della Società Italiana di Patologia. (Lo Sperimentale, Anno LVII, 1903, fasc. VI).
13. CELLI e DI BLASI, Ist das Wuthgift filtrierbar? (Deut. Med. Wochenschrift, No. 50, 1903).
14. L. D'AMATO, Contribuzione all'eziologia della rabbia. (Atti del XIII Congresso di medicina interna a Padova. (Policlinico (Sez. Pratica), Anno IX-X, fasc. 59).
15. D. PACE, Osservazioni e ricerche sulla rabbia. (Atti del XIII Congresso di medicina interna a Padova, 1903).
16. BOSC, Sur l'étiologie de la rage. (Comp. rend. hebd. Société de Biologie, n. 33, 1903).
17. L. LUZZANI, La dimostrazione del parassita specifico in un caso di rabbia nell'uomo. (Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia, 22 Gennaio 1904).
18. SCHÜDER, Der Negri'schen Erreger der Tollwuth. (Deut. Med. Wochenschrift, No 39, 1903).

Spiegazione delle figure.

FIGURA 1. — Da una sezione di corno di Ammone di un cane inoculato sottodura con virus di strada, morto di rabbia furiosa dopo 15 giorni. — Fissazione in liquido di Zenker: colorazione col metodo del Mann. Obb. apocr. mm. 2. Zeiss immers. omog. apert. 1.30. Oc. comp. 6, tubo 160 mm.

FIGURA 2. — Da una sezione di corno d'Ammone di un bambino morto di rabbia furiosa in seguito a morsicatura di un cane idrofobo. (Da un preparato della Luzzani). — Fissazione in liquido di Zenker: colorazione col metodo del Mann. Obb. $^1|_{15}$, semiapocr. imm. omog. Koristka. Oc. comp. 4, tubo 160 mm.

FIGURA 3. — Da una sezione di corteccia cerebrale di un'oca morta di rabbia, 18 giorni dopo l'inoculazione sottodurale di virus di strada. — Fissazione in sublimato acetico: colorazione col metodo del Mann. Obb. $^1|_{15}$, semiapocr. imm. omog. Koristka. Oc. comp. 6, tubo 160 mm.

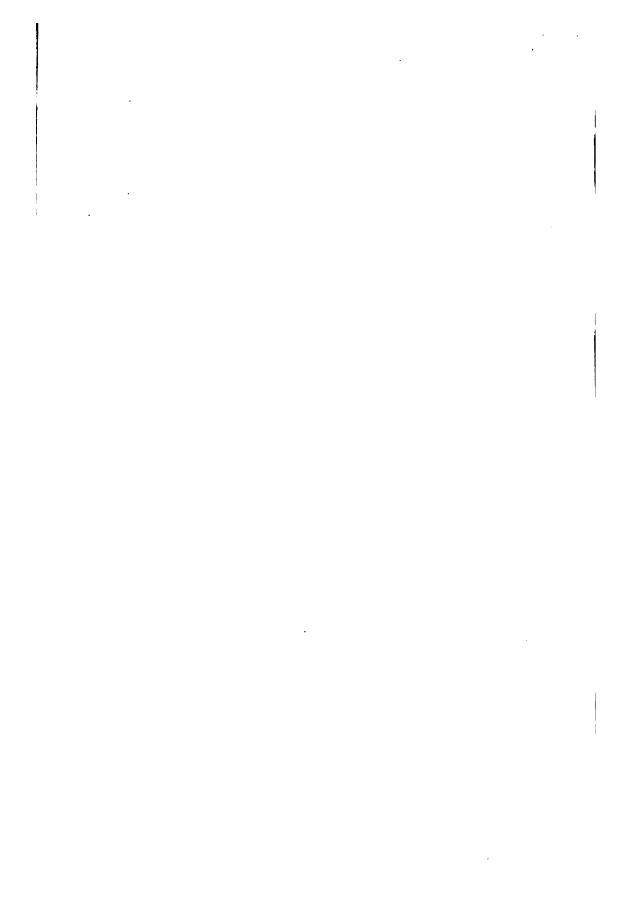
FIGURA 4. — Cellule nervose contenenti parassiti isolate dal corno di Ammone di un cane morto di rabbia furiosa, 14 giorni dopo l'inoculazione endocranica di virus di strada. — Alcool al terzo, glicerina. — Obb. $^1|_{15}$, semiapocr. imm. omog. Koristka, oc. comp. 6, tubo 160 mm.

Tutte le figure vennero disegnate con l'aiuto della camera chiara Koristka, mod. Apáthy.

Fig. 1.

Fig. 2.

A. Negri. — I risultati delle

L'Autore dis.

[Dall' Istituto di Anatomia patologica di Firenze
diretto dal Prof. G. Banti].

DI UN TUMORE A FORMA ENCONDROMATOSA SVILUPPATOSI NELLA PARETE DI UNA VENA.

(Con una tavola in zincotipia e una in collotipia).

Dott. LUIGI PICCHI, 1° aiuto.

Nel decembre 1902 cessava di vivere nel 2° turno medico di S. M. Nuova, diretto dal prof. *Banti*, G. R. di 70 anni, malato da vario tempo per emorragia cerebrale con successiva emiplegia; causa della emorragia era stata l'arteriosclerosi.

Durante la sua degenza nello Spedale il G. aveva presentato un tumoretto molto dolente, mobile, sotto la cute della faccia palmare dell'avambraccio sinistro.

Questo tumoretto, diagnosticato neuroma per il suo carattere di dolorabilità, durava, a dir del paziente, da oltre 20 anni sempre invariato nelle sue condizioni di volume, mobilità e dolorabilità.

Non essendo richiesta la necroscopia, dopo 20 ore dalla morte fu asportato il tumore per poterlo studiare: in vita il malato non aveva mai voluto sottomettersi all'asportazione.

Di forma leggermente ovalare col diametro massimo parallelo all'asse dell'arto, presentava la faccia interna leggermente più pianeggiante dell'esterna (fig. 1 *a*), misurava 10 millimetri in lunghezza, 8 circa in larghezza e poco meno nel suo spessore.

Tolto dal posto mostrò chiaramente di non aver nessuno stretto rapporto nè con la pelle che lo copriva nè con le apo-

neurosi dei muscoli sottostanti, ma solo con un cordone biancastro di apparenza fibrosa che inserito alle due estremità continuava in alto e in basso.

Esaminato attentamente questo cordone potei vedere che si trattava di un vaso sanguigno a pareti assai inspessite col lume sempre pervio per quanto assai sottile.

Questo vaso, pervio tanto nell' estremo superiore che nell'inferiore del tumore, si continuava intimamente aderente ad esso; era una vena con il tumore sviluppato nella sua parete.

L'esame macroscopico del tumore inciso a tutto spessore mostrò che consisteva essenzialmente di una cassula biancastra fibrosa e di un tessuto proprio, grigio roseo, con qualche punteggiatura giallastra. La durezza del nodulo era discreta, la consistenza abbastanza notevole, elastica. Essendo piccolo e interessandomi conservare i rapporti col vaso potei fare solo tre fissazioni, alcool, bicromato e miscela del *Flemming*. Incluso in celloidina e una piccola parte in paraffina è stato da me sezionato e colorato variamente.

Le sezioni praticate sul peduncolo a varia distanza dal tumore, hanno confermata la costituzione del medesimo; si tratta di una vena di piccolo calibro con la parete fortemente inspessita per proliferazione assai vegetante dell' intima e inspessimento della media (fig. 2).

In queste sezioni, oltre il connettivo che accompagna il vaso si vedono altri pochi vasellini sottili e qualche fascio nervoso; nella sezione del tumore praticata a tutto spessore si trova che il vaso ha il suo lume ridotto a fessura e che il tumore è essenzialmente divisibile in due parti, una cassula fibrosa e un tessuto cellulo-vascolare interno.

Osservando la cassula in una sezione completa, si vede come essa risulta dallo sdoppiamento con inspessimento di una parte della parete del vaso al quale aderisce il tumore.

Essa, prevalentemente formata da connettivo fibroso a grossi fasci, contiene nel suo spessore vasellini sanguigni a pareti piuttosto grosse, filetti nervosi discretamente abbondanti formati da più fibre riunite in un unico nervo senza tramezzi connettivali e, qua e là, fibro-cellule muscolari liscie.

Queste fibro-cellule sono più abbondanti in quella parte di cassula che è in intimo contatto col lume venoso, e che fa parte naturalmente della parete vasale.

I nervi non appariscono alterati.

La colorazione col metodo del *Van Gieson*, mostra nella cassula una abbondanza notevole di connettivo a fasci piuttosto grossi: la colorazione con l'orceina metodo *Livini*, mostra nella medesima una ricchezza quasi uguale in fibre elastiche.

Queste fibre hanno disposizione irregolare a decorso generalmente circolare, alcune sono grosse con forma assai ondulata, altre più numerose sottili e corte; nella parte esterna della cassula abbondano le più grosse, nella parte interna le più sottili.

I vasi della cassula sono provvisti di fibre elastiche; alcuni anche di calibro piccolo hanno le fibre elastiche ben disposte e regolari.

Il *tessuto proprio del tumore* consiste di *cellule*, *sostanza intercellulare* e *vasi*.

Le *cellule* (figg. 4, 8 e 9) sono di forma generalmente rotondeggiante, alcune lievemente ovalari (fig. 9), sono scarsamente provviste di protoplasma che circonda il nucleo, quasi sempre uniformemente. Poche cellule hanno il nucleo eccentrico.

Misurano da 6 a 14 μ di diametro le più quasi uniformemente 10 μ.

Il protoplasma, nelle sezioni che sono state fissate in *Flemming* e colorate con la safranina, apparisce quasi omogeneo con un colore lievemente giallognolo; con forti ingrandimenti in alcune cellule si riesce a intravedere una struttura lievemente e finamente granulosa.

Quasi tutte le cellule presentano, quando sono state fissate dall'acido osmico, qualche granulo di grasso nella parte immediatamente perinucleare del loro protoplasma (fig. 8).

In alcune limitate zone del tumore e come più sotto dirò all'intorno di alcuni vasi, si osserva un'altra varietà di cellule. Cellule ovali allungate, quasi affusate che hanno tutto

l'aspetto di fibroblasti; anche in esse l'acido osmico mostra poche goccie di grasso nel protoplasma.

I nuclei rotondi quasi tutti uguali, tranne alcuni di questa seconda varietà cellulare che sono più piccoli, misurano in media 5 μ di diametro, hanno un reticolo di cromatina leggero e regolare che prende intensamente i soliti colori nucleari. Sono quasi sempre unici nelle cellule e come ho accennato poco fa quasi sempre centrali.

Poche cellule ne contengono due (fig. 8), pochissime tre, in questo caso la cellula è quasi tutta occupata da nuclei e scarsissimo ne è il protoplasma.

Le cellule tutte, diffuse irregolarmente nel tessuto, sono contenute in una cassula (figg. 4, 5, 8 e 9): quando le cellule sono distanti fra loro, le cassule sono ben visibili: quando invece sono addensate non si vedono distinte, ma solo con artifizi d'illuminazione è possibile dimostrarle; queste cassule sono sottili, formate, sembra, da un addensamento della sostanza ialina intercellulare con qualche filamento connettivale sottilissimo, non contengono che una cellula per ognuna: due cellule dentro una unica cassula ho potuto vederle soltanto in due o tre sezioni. Il protoplasma cellulare dòve la fissazione non lo ha retratto (fig. 4) è aderente uniformemente alla faccia interna della cassula stessa: dove invece è retratto (fig. 9) è possibile che lasci vedere uno spazio vuoto fra se e la parete della cassula.

Le colorazioni con il bleu policromo di *Unna* o con la pironina, mostrano che il protoplasma di alcune rarissime cellule degli accumuli cellulari perivasali, ha affinità con questi colori come le cellule plasmatiche e come queste apparisce finamente granuloso.

La *sostanza intercellulare* apparisce con le colorazioni ordinarie omogenea: è abbondantissima in qualche zona del tumore dove le cellule scarseggiano e scarsissima invece dove le cellule sono più fitte (figg. 3 e 6).

Trattata con le colorazioni specifiche del connettivo, mostra di esser provvista di fini fibrille connettivali, le quali sono assai più visibili che altrove all'intorno delle cellule,

venendo quasi a far parte della cassula delle medesime, e intorno ad alcuni vasi come accennerò in seguito.

La colorazione con l'orceina fatta coi diversi metodi, dimostra in questa sostanza intercellulare l'assenza assoluta delle fibre elastiche, le quali sono limitate alla cassula del tumore, e non le dà nessun colore proprio, restando essa completamente scolorata.

I colori protoplasmatici acidi comuni (eosina, orange, aurantia, ecc.), le dànno una lieve sfumatura di colore: la safranina acquosa mostra di avere con essa una maggiore affinità che coi nuclei e corpi cellulari, perchè, nel processo di decolorazione con olio di garofani e con l'alcool assoluto, resta più aderente a lei che alle cellule e chiaramente più in corrispondenza delle cassule e fra cellula e cellula dove queste sono fitte che nei punti dove le cellule scarseggiano, dove cioè parrebbe che questa sostanza intercellulare dovesse essere più addensata.

Il *Kernschwartz* le dà un colore uniformemente brunastro: tionina o toluidina (reazione della mucina) non le danno nessun colore; soltanto con la seconda mi è stato possibile riscontrare intorno a qualche vaso rare zone di colorazione rosea violacea tipica della degenerazione mucosa.

La vesuvina, pur colorando cellule e sostanza intercellulare, non mostra nessuna speciale affinità con la medesima.

L'abbondanza dei *vasi* è quella che più colpisce l'osservatore.

Questi vasi, talvolta più lacune o cavità telangettasiche che vasi, si presentano prevalentemente sotto tre tipi differenti.

Alcuni lumi vasali sono circondati da una parete fibrosa a strati concentrici senza quasi elementi cellulari fra le fibre di connettivo, sono generalmente i più larghi e in essi si riconosce un sottile endotelio a uno strato cellulare unico.

Altri hanno una parete spessa, sempre ricca di fasci connettivali, intercalati però da cellule, alcune evidentemente connettivali a nucleo piccolo rotondeggiante discretamente ricco di cromatina, altre certamente muscolari per quanto non

sia chiaramente dimostrabile il corpo cellulare, ma solo ben netto il nucleo a bastoncino. L'endotelio è ben visibile, i nuclei delle cellule sono ravvicinati e anche in alcuni sporgenti verso il lume del vaso.

Al di fuori di questa parete, intimamente connesso con essa, un ricco mantello formato dalle cellule proprie del tumore come dirò più sotto.

In fine il terzo tipo di vasi sarebbe rappresentato da un solo endotelio; sono i più piccoli e si trovano immersi nella massa cellulare che forma il tumore.

Due alterazioni si possono notare nelle pareti di questi vasi, specialmente in quelli del 2° tipo; una vegetazione dell'endotelio che apparisce rigonfio, ricco di cellule e sporgente nel lume vasale, tanto da ridurlo quasi a nulla: e una trasformazione ialina del connettivo della parete che perde quasi del tutto la struttura lamellare.

In nessuno dei vasi nell'interno del nodulo del tumore esistono fibre elastiche, le quali invece sono presenti nei vasi della capsula fibrosa e nella capsula stessa; i vasi della capsula hanno l'aspetto quasi normale, soltanto mostrano una forte proliferazione e rigonfiamento dell'intima, che somiglia molto all'alterazione riscontrata nell'intima della vena che fa da peduncolo al tumore.

Il contenuto dei vasi e delle lacune è sangue, il quale ha conservato normale il suo aspetto e il contenuto emoglobinico dei globuli rossi, è sangue cioè che evidentemente circolava; solo in pochissimi vasi si nota un eccesso di globuli bianchi.

Interessante assai è il rapporto fra cellule e vasi nell'interno del tumore. Le cellule si addensano intorno ai vasi; più ci si allontana dalla parete vasale e maggiore è la quantità di sostanza intercellulare rispetto alle cellule, più ci si avvicina e maggiore è il numero delle cellule (figg. 5 e 8). Alla periferia di qualche vaso è possibile vedere un intimo rapporto fra le cellule del tumore e cellule affusate evidentemente fibroblasti che perpendicolari al vaso si addentrano fra le cellule rotonde tipiche (fig. 8).

È possibile che questi fibroblasti si tramutino in cellule

di tumore? Il non trovare tutti i gradini di passaggio fra la cellula fusata e le cellule tipiche capsulate del tumore, non mi permette di affermarlo recisamente, ma non credo però nemmeno che basti per negarlo in modo assoluto.

* * *

Da quanto sono venuto fin qui esponendo che diagnosi possiamo noi fare di questo tumore?

Ogni cellula è nettamente circondata da una capsula più o meno visibile; la sostanza intercellulare apparisce omogenea, e solo colorazioni speciali vi svelano nell' interno filamenti di connettivo. Questi caratteri non permettono, secondo il mio modo di vedere, alcun dubbio circa la natura cartilaginea del tessuto componente il tumore.

Mi potrà venire obiettato che le reazioni coloranti tipiche della cartilagine, sia adulta che fetale, non sono riuscite positive nel mio caso. È vero, ma basta questo per negarne la natura cartilaginea? Se si trattasse d' istologia normale questa obiezione avrebbe valore fortissimo, ma bisogna rammentare che siamo di fronte ad un tumore, ad un tessuto eminentemente patologico: ora ci è noto che anche il tessuto osseo e lo stesso tessuto cartilagineo, possono in determinate condizioni rispondere alle reazioni coloranti istochimiche in modo diverso; così la sostanza fondamentale nell' osso si colora diversamente quando l'osso è a tessitura osteoide o di osso adulto; la cartilagine preferisce all' ematossilina il carminio, quando è in riposo e viceversa quando è in attività proliferativa; perchè dunque non può esser possibile che un tessuto cartilagineo di un neoplasma assuma i colori specifici diversamente da quello che fa la cartilagine nell'individuo normale?

D' altra parte le nostre cognizioni d'istochimica nei tumori sono sempre tanto elementari che non credo ci sia permesso soltanto, basandosi su fatti di colorazione, negare la natura cartilaginea di un tessuto nel quale la forma istologica delle cassule che racchiudono le cellule e l'aspetto omogeneo della sostanza intercellulare sono tanto simili alla cartilagine.

Volendo poi anche arrivare alla diagnosi per un' altra

via, cioè per esclusione, qual tessuto neoplastico può essere confuso con quello che costituisce il tumore da me descritto?

Tenendo conto dell'ammassarsi delle cellule intorno ai vasi si potrebbe prendere per un peritelioma: di nessun altro tumore potrebbe trattarsi.

In favore del peritelioma infatti sta la gran ricchezza di vasi e l'essere le cellule del tumore intorno ai vasi tanto ammassate, da dare nell'esame coi piccoli ingrandimenti l'illusione della disposizione dei linfociti intorno al vaso del follicolo della milza. Però, che io sappia, le cellule del peritelioma non sono mai cassulate, sono cubiche, piatte o anche cilindriche, disposte ad uno strato solo o a più strati intorno al vaso dalla parete del quale prendono origine, talvolta a colonne radiate quasi come le colonne di cellule epatiche intorno alla vena centro-lobulare. Un leggero reticolo di connettivo si trova fra le cellule e talvolta può riunirne insieme varie ad isolotti. Può in questo connettivo manifestarsi una degenerazione ialina, ma non per questo può assumere la forma di cassula intorno alle singole cellule e tanto meno l'aspetto di abbondante sostanza omogenea che ha nel mio tumore.

Nel mio tumore le cellule sono bensì intorno ai vasi, ma non hanno un rapporto tanto diretto con la parete dei medesimi, rapporto uguale a quello che le cellule di un tubo epiteliale hanno con la membrana di sostegno, come spessissimo si riscontra nei periteliomi; anzi intorno a moltissimi vasi, come ho notato, sono le cellule connettivali affusate a tipo di fibroblasti che sono in rapporto con la parete e si interpongono fra questa e le cellule del tumore pur essendo esse in intimo contatto con queste.

Sarà stato sempre fino dal suo primo inizio un encondroma? Sarà un nodulo a tessitura di encondroma che si sarà sviluppato come tale nella parete di una vena, oppure la tessitura encondromatosa si sarà manifestata in un tumore di altra natura?

Se noi teniamo presente la gran ricchezza di vasi; vasi a parete spessa e a parete semplice tutti uniformemente privi di tessuto elastico che si trovano in tutte le sezioni del tu-

more; noi dobbiamo ammettere che l'elemento vasale ha avuto una buona parte nella formazione di questo nodulo: e tenendo conto che è molto più semplice, e perciò più naturale, ammettere la trasformazione encondromatosa di un'angioma che quella angiomatosa di un'encondroma, possiamo, con molta probabilità di essere nel vero, ritenere che nel primo principio il tumore sia stato un piccolo angioma nello spessore della parete della vena proveniente dai *vasa vasorum* e che successivamente nel connettivo peri-vasale del tumore stesso si sia per metaplasia sviluppato tessuto cartilagineo. Questa trasformazione certo deve essere stata abbastanza precoce, perchè il malato rammentava il nodulo sempre dello stesso volume escludendo un lento e successivo cambiamento del volume medesimo.

L'età stessa del tumore ci fa escludere qualunque natura sarcomatosa del medesimo: la presenza dei numerosi filetti nervosi nella cassula ci spiega l'eccessiva dolorabilità alla palpazione che in vita ha fatto considerare questo nodulo come di natura nervosa.

Sicchè, concludendo, il tumore da me descritto deve considerarsi come un'encondroma telangettasico e l'interesse suo risulta dall'essersi sviluppato in una parete di una vena, sede che per quanto io sappia non è stata riscontrata da altri: e dalle qualità speciali della sostanza fondamentale relativo alle reazioni coloranti.

Descrizione delle figure Tav. XII e XIII.

Tutte le figure sono riproduzioni di microfotografie ottenute direttamente da me usando il microscopio da proiezione Koristka posseduto dall'Istituto e usato per le dimostrazioni durante le lezioni.

Ho impiegata luce monocromatica gialla e lastre ortocromatiche.

La lastra sensibile è stata sempre posta a distanza uguale (centimetri 56) dal piano porta oggetti del microscopio.

Le figure 1 e 2 riprodotte in zinco (Tav. XII) sono uguali

alla negativa originale; le figure 3 e 4 sono ridotte di $^1/_4$; le figure 5 a 9 sono riprodotte in collotipia direttamente senza alcun ritocco dai negativi originali.

FIGURA 1 (fissazione in *Flemming*, colorazione safranina, ob. Koristka *70* millimetri). — Sezione trasversale del tumore a tutto spessore: a destra e in basso (*a*) si vede la superficie pianeggiante con la quale il tumore era poggiato sull'aponeurosi: in questo lato esiste una sottile fessura che è il lume della vena.

FIGURA 2 (fissazione in *Flemming*, colorazione safranina, ob. Koristka *35* millimetri). — Si vede l'intima della vena fortemente vegetante, la parete inspessita e qualche piccolo vasellino nello spessore della medesima, specialmente nella parte sinistra sulla metà della sezione (*a*). Il grasso è nero fissato con l'acido osmico.

FIGURA 3 (fissazione bicromato, colorazione emallume, ob. Koristka, *2*, oc. *Leitz* 2 ortoscopico). — Sezione del tumore a piccolo ingrandimento: si notal'abbondanza dei vasi e delle cellule all'intorno dei medesimi; in alto a destra (*a*) zone di sostanza cartilaginea omogenea quasi completamente prive di cellule.

FIGURA 4 (fissazione *Flemming*, colorazione safranina, ob. Koristka *8**, oc. *Leitz* 2 ortoscopico). — Cellule proprie del tumore in prossimità di una fessura vasale. Si vedono le cellule rotondeggianti col nucleo rotondo per lo più centrale e ben netta la cassula che le racchiude isolatamente.

FIGURA 5 (fissazione in bicromato, colorazione emallume e *Van-Gieson*, ob. Koristka *2*, oc. *Leitz* 2 ortoscopico). — Nella parte centrale un vaso tagliato obbliquamente circondato da cellule nettamente capsulate le quali continuano verso il basso e verso sinistra più o meno fitte e confluenti, sempre però in qualunque punto nettamente circondate da cassula: a metà della sezione a sinistra un vaso circondato da una zona ialina.

FIGURA 6 (fissazione *Flemmig*, colorazione safranina di *Babes*, ob. e oc. come fig. 5). — In alto a destra un vaso a parete spessa quasi omogenea, circondato da cellule scarse e distanti fra loro, in alcune visibilissima la cassula: in alto a sinistra, una zona quasi omogenea senza cellule: verso il mezzo trovasi un vaso a parete piuttosto sottile senza cellule all'intorno: in basso forte accumulo di cellule che per la loro compattezza (e un poco per la inevitabile sfocatura) non lasciano vedere nettamente le cassule che le circondano.

FIGURA 7 (fissazione bicromato, colorazione *Kernschwartz*, ob. e oc. come fig. 5). — In questa fotografia sono riuniti in un campo vasi di vario calibro e con le pareti delle differenti varietà accennate

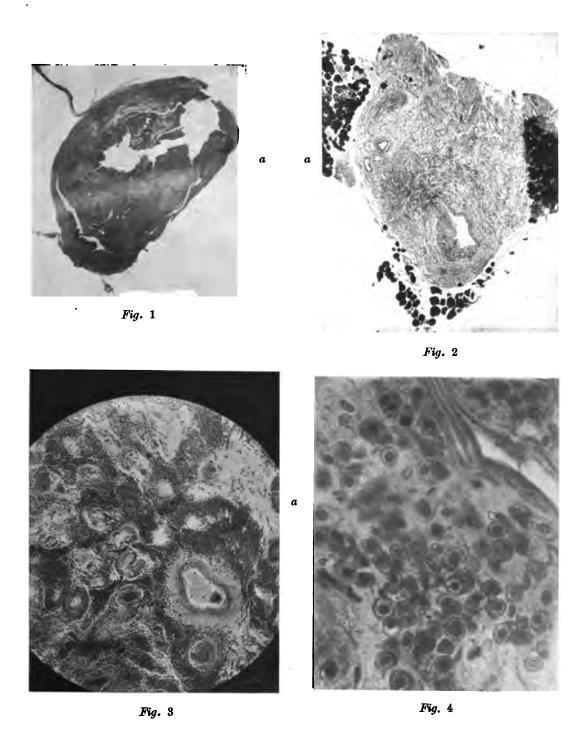
FIGURA 8 (fissazione *Flemming*, colorazione safranina, ob. Koristka *5*, oc. *Leitz* 2 ortoscopico). — Parete di un vaso nel punto nel quale si vede il rapporto intimo fra le cellule affusate della parete stessa e le cellule rotonde cassulate proprie del tumore. A sinistra, in alto, è possibile vedere in prossimità di uno spazio chiaro ialino due cellule con due nuclei, tanto in una di queste come in molte altre cellule del preparato si vedono i granuli neri rappresentanti il grasso fissato dell'acido osmico.

FIGURA 9 (fissazione alcool, colorazione coll'anilin-blau secondo *Mallory*, ob. Koristka *6*, oc. *Leitz* 2 ortoscopico). — Fotografia assai dimostrativa delle cassule nelle quali sono contenute le cellule del tumore: alcune cellule, col protoplasma retratto dal fissatore intorno al nucleo, mostrano il vuoto che da questa retrazione risulta nella cassula.

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

PICCHI Dott. L. - *Di un tumore a forma encondromatosa ecc.*

[Dall' Istituto di Fisiologia della R. Università di Padova
diretto dal Prof. A. Stefani].

Dott. GIULIO ANDREA PARI, assistente.

SULLA TENDENZA DELLE OSCILLAZIONI AUTOMATICHE DELL' ECCITABILITÀ DEI CENTRI NERVOSI A SINCRONIZZARSI CON GLI STIMOLI.

(*Contributo alla conoscenza della ritmicità in alcuni fenomeni fisiologici*).

Con 1 tavola e 5 figure intercalate nel testo.

Capitolo I.

La sincronizzazione delle oscillazioni dell' eccitabilità dei centri di riflessione del midollo spinale.

Il *Biedermann* (1) nel 1900, osservò che le contrazioni riflesse (provocate con stimoli elettrici) vanno soggette ad oscillazioni d' altezza, che egli attribuiva all' azione consecutiva degli stimoli. Il *Fano* (2), due anni più tardi, ripetè la medesima osservazione, ma attribuì il fenomeno ad oscillazioni dell' eccitabilità dei centri di riflessione automatiche, cioè indipendenti dagli stimoli o, per lo meno, indipendenti da stimoli noti (e quindi anche dagli stimoli elettrici applicati sperimentalmente). Nello stesso tempo, e senza conoscere le osservazioni del *Fano*, io eseguii analoghe ricerche e giunsi alla stessa interpretazione; anzi ebbi la fortuna di ottenere, in alcune speciali esperienze, la prova diretta che questa interpretazione è esatta e che le oscillazioni sono automatiche [1].

---

[1] In tutto questo lavoro chiamerò fenomeni automatici quelli che non dipendono da stimoli noti, e che quindi, fino a prova in contrario, possono rientrare nella definizione dell' automatismo data dal Luciani (8): « Movimento automatico è quello che non ha la sua causa prima in un

Queste mie esperienze ([1]) furono già pubblicate (5) per quanto si riferisce alla prova dell'automatismo, ma esse mi sembrano interessanti anche da altri punti di vista, e perciò ora intendo di riprenderne l'analisi, che forse può portare un contributo anche allo studio di quanto avviene in altri centri nervosi.

Credo superfluo premettere che le oscillazioni accennate si devono riferire ad azione centrale, perchè, stimolando un muscolo fresco od il suo nervo motore con stimoli uniformi, tanto sotto quanto sopramassimali, queste oscillazioni non si avvertono, o sono tanto piccole da non richiamare l'attenzione in modo speciale.

Mi pare invece necessario di accennare brevemente su quali fatti io mi sia basato per accettare l'interpretazione del *Fano* (automatismo), in confronto di quella del *Biedermann* (azione consecutiva degli stimoli).

Io sceglievo, per lo studio di questa questione, alcune esperienze in cui si osservava che le oscillazioni dell'eccitabilità erano molto regolari, ed avevano una durata doppia dell'intervallo decorrente tra due stimolazioni, cosicchè si alternavano regolarmente una contrazione alta ed una con-

---

« agente stimolante estrinseco all'organo che lo produce », definizione che « si completa con l'altra dello stesso Autore: « la causa determinante del « movimento automatico è intrinseca all'organo che lo produce e consiste « in una oscillazione del movimento nutritivo, per cui l'organo trova in « sè stesso tutte le condizioni per la produzione di un lavoro ». Seguendo queste definizioni, non si possono chiamare automatici quei fenomeni che sono determinati da stimoli che agiscano direttamente sui centri nervosi, quali sarebbero, per esempio, le condizioni fisico-chimiche del sangue.

Questa avvertenza mi parve necessaria inquantochè parecchi fisiologi considerano come automatici tutti quei fenomeni che non derivano da eccitazioni riflesse, nè psichiche, cioè tutti quelli che sono determinati da stimoli che agiscono direttamente sui centri, tanto se questi stimoli sono intrinseci, come se sono estrinseci ai centri stessi.

([1]) Non riporto qui interamente la descrizione della tecnica seguita, che ebbi occasione di esporre in precedenti lavori (4). Dirò solo che le mie esperienze furono eseguite in inverno su rane esculente decapitate e non stricnizzate, stimolando uno sciatico con correnti faradiche per la durata di un secondo e registrando le contrazioni del gastrocnemio del lato opposto. L'intensità della corrente e gli intervalli tra le singole stimolazioni venivano regolati di volta in volta, secondo l'eccitabilità individuale e gli scopi diversi dell'esperienza.

trazione bassa. Nella tav. I, che riproduce una di queste esperienze, si vede che io qualche volta omettevo una stimolazione, oppure ne omettevo parecchie: le oscillazioni d'eccitabilità non venivano minimamente turbate per questo, e, alla stimolazione successiva, mostravano di trovarsi nella stessa fase in cui si sarebbero trovate anche se le stimolazioni non fossero state interrotte. Quindi le oscillazioni non sono prodotte dagli stimoli elettrici adoperati nell'esperienza, ma sono automatiche, cioè avrebbero avuto luogo nei centri anche se gli stimoli elettrici non fossero stati applicati. In un altro lavoro (5) ho dato a questa parte un' estensione assai maggiore; qui mi parve che bastasse ripeterne quanto era necessario a dimostrare fondata questa affermazione, che è la premessa da cui partono tutte le considerazioni che ora intendo di esporre.

Aggiungerò che, secondo le dottrine ora dominanti, mi pare che queste oscillazioni si devano interpretare come dovute a modificazioni nel ricambio materiale dei centri, e specialmente ad alternative nella prevalenza dei processi di assimilazione o di disassimilazione.

Quando si voglia scendere ad uno studio più minuto di esse, ci si accorge subito che, per le differenze individuali e per varie ragioni analoghe, non è possibile fissare delle regole che abbiano un valore generale. Però si osserva che, di solito, le oscillazioni sono maggiori quando la rana su cui si esperimenta è molto eccitabile o quando si avanza la fatica, o quando gli stimoli sono molto frequenti ed intensi; riferendomi alla dottrina sopra indicata, mi pare quindi di poter dire che sono più intense in quei casi in cui i rapporti fra assimilazione e disassimilazione sono turbati. Ho già osservato altrove (5) che questo fatto richiama alla mente il concetto dell' *Hering*, che la prevalenza di uno di questi processi agisca come stimolo per ridestare il processo opposto, per cui si tende sempre all'equilibrio, ma questo viene alternativamente sorpassato in un senso o nell' altro.

Talvolta si osservano delle ondulazioni nell' altezza delle singole contrazioni (oscillazioni di I grado) e, contemporanea-

mente, onde più larghe, che comprendono parecchie contrazioni (oscillazioni di II grado). Ne ho pubblicato un'esempio in un mio recente lavoro (5).

Ma quello che più colpisce studiando il ritmo di queste oscillazioni, è il grande numero di quei tracciati (a cui ho già accennato) ove si nota l'alternarsi di una contrazione alta con una contrazione bassa.

Se in tutte le esperienze si fossero adoperati stimoli della stessa frequenza, si potrebbe ammettere che le oscillazioni automatiche dei centri abbiano una durata fissa e che, per una pura combinazione, la frequenza di stimolazioni usata nelle esperienze fosse quella in cui si fanno esattamente due stimolazioni nel tempo che dura una oscillazione. Questa corrispondenza tra la durata delle oscillazioni e la frequenza degli stimoli dovrebbe essere matematicamente perfetta, come è quella che risulta dalla tav. I [1], mentre invece è già assai difficile ammettere che, in lunghe esperienze, le oscillazioni conservassero spontaneamente, dirò così, un ritmo uniforme.

Quindi, anche se la frequenza fosse sempre la stessa, l'ipotesi di una casualità si presenterebbe già come poco probabile. Essa diventa poi inammissibile quando si pensi che il fenomeno si ottiene anche con stimolazioni di frequenza diversa. Io eseguii la maggior parte delle mie esperienze lasciando tra le singole stimolazioni un intervallo di 14″; molte ne eseguii pure con intervallo di 29″; poche ad intervalli un po' diversi (per es. 11″). In tutte queste esperienze osservai il fenomeno descritto: se la maggior parte delle volte esso si nota nei tracciati ottenuti con intervalli di 14″, questo può dipendere, in parte, dal fatto che le esperienze eseguite in questo modo furono, come ho detto, in maggior numero. Invece dirò sia

---

(1) Credo utile avvertire che questa tavola non è la riproduzione di un unico tracciato ottenuto, perchè, ove lo credessi opportuno, potrei riportarne parecchi altri dimolto simili, in cui, cioè, per lungo tempo andarono alternandosi regolarmente una contrazione alta ed una contrazione bassa.

Alcuni di questi tracciati vennero ottenuti recentemente, in questo Laboratorio, dal laureando sig. A. Farini, che cortesemente mi permise di utilizzarli per questo studio.

d'ora che non ho mai osservato il fatto in modo evidente quando la frequenza era molto diversa da quelle sopra indicate, vale a dire nelle poche esperienze che ho eseguite con frequenza minore (per es. intervallo 44", 59") oppure nelle molte eseguite con frequenza maggiore (per es. intervallo 3", 5", 7"). La ragione di questo fatto apparirà chiara in seguito; mentre la diversità delle frequenze per le quali il fenomeno si verificava (da 11" a 29" di intervallo) mi par sufficiente perchè non si possa pensare che, per un puro caso, mi accadesse spesso di scegliere per le singole esperienze proprio quella frequenza di stimolo che, in quell'individuo ed in quelle condizioni, dava esattissimamente due stimolazioni nel tempo che durava una oscillazione d'eccitabilità. Quindi sull'ipotesi che il fatto fosse accidentale non ritornerò più, e credo che essa sembrerà assurda a chiunque voglia ripensarvi dopo aver letto quanto esporrò in seguito.

Premesse queste considerazioni, a me sembra che resti una sola interpretazione accettabile delle esperienze che ho descritto. Sappiamo che le oscillazioni non sono prodotte dagli stimoli; ma, d'altra parte, anche per frequenze d'eccitazione considerevolmente diverse, si nota che le oscillazioni sono sincrone con gli stimoli, nel senso che ad ogni stimolo corrisponde una fase dell'oscillazione, ed un'oscillazione intera comprende il tempo di due stimolazioni. Escluso che questa sia un'accidentalità, bisogna pensare che le oscillazioni d'eccitabilità dei centri, pur non essendo (ripeto ancora una volta) prodotte dalle stimolazioni artificiali, tendono ad assumerne, e qualche volta effettivamente ne assumono il ritmo (non semplice sincronismo, ma sincronizzazione).

Sulla ragione per cui nei tracciati si nota che le oscillazioni acquistano una durata corrispondente a due stimolazioni, anzichè ad una sola, ritornerò più avanti, perchè la questione è troppo complessa per poter essere trattata in principio del lavoro. Per ora continuerò a dire che le oscillazioni si sono sincronizzate con gli stimoli quando hanno assunta questa durata, doppia della loro frequenza.

Volli sottoporre il concetto della sincronizzazione alla

prova sperimentale e vedere se, modificando la frequenza delle stimolazioni, le oscillazioni assumono il nuovo ritmo[1].

Riporto senz'altro la descrizione di ulcune esperienze.

I. — 7 *dicembre 1903.* — Rana esculenta preparata da circa due ore e che lavorò, interrottamente, per circa tre quarti d'ora. (Questa esperienza fa seguito a quella indicata a pag. 304 col num. IV. Fra quella e questa decorsero prima 30 minuti di riposo, poi qualche minuto di lavoro, infine 29″ di riposo).

Intervallo tra i singoli stimoli 14″.

Altezza delle contrazioni in mm.: 35-39-16-39-12 ½-39-5-34 ½-½-36-½-29. Sincronizzazione per gli stimoli con intervallo di 14″. (Il fatto qui è più complesso di quello che sembra a prima vista, come il lettore potrà vedere se ritornerà su questa esperienza dopo aver letto quanto esporrò in seguito; ma su questo non mi fermo per ora).

Riposo 5 minuti.

Intervalli 29″.

Altezze: 41-40-39½-39½-37-38½-38-39-35-38-36½-35½-35-31-29½. Sincronizzazione per gli stimoli con intervallo di 29″, che si presenta dalla IV stimolazione in poi, e nelle ultime 5 contrazioni è mascherata, forse, dalla fatica.

Dopo 6 minuti di riposo si riprende l'esperienza.

Intervalli 29″.

Altezze: 40 ½-40 ½-40 scarsi-40-39-40-35 ½-37-35-39-39 ½-40½-36-39 ½-37 ½-39 ½-38-38-38-40-39-37 ½, ecc.

Poco dopo il principio delle stimolazioni incomincia la sincronizzazione. Nelle ultime contrazioni qui riportate scompare; più oltre (nel seguito del tracciato, che qui non descrivo) riappare, e scompare poi di nuovo. La sincronizzazione per gli stimoli di 29″ si è ottenuta, senza dubbio, ma meno evidentemente di quella per gli stimoli di 14″.

---

(1) La disposizione sperimentale di cui io disponevo mentre eseguivo queste esperienze mi permetteva solo di passare dalla frequenza in cui lo intervallo delle stimolazioni era di 14″ a quelle in cui era di 29″, 44″, 59″ ecc. (multipli di 15 meno 1, perchè 1″ era la durata della stimolazione). Potevo è vero disporre di altre frequenze intermedie, ma solo rinunciando alla certezza di operare con correnti di intensità costante. Avendo ottenuto anche in questo modo risultati positivi, non ho creduto di ripetere le esperienze con altri strumenti in cui la frequenza si potesse variare a volontà. Ho avvertito di questo solo per spiegare perchè io parli quasi sempre di intervalli di 14 o di 29 secondi, mentre poteva essere desiderabile di adoperare talvolta anche qualche frequenza intermedia.

II. — Stessa rana. La precedente esperienza viene continuata ancora per qualche minuto, con risultati che qui non trascrivo per brevità. Poi si lasciano due minuti di riposo.

Intervalli 14".

Altezze: 37-37-25-37-15-35-10-18 1/2-6-30-6-13 1/2-5 1/2-24-2 1/2-25-1-11.

Intervalli 29".

Altezze: 26 1/2-38 (è avvenuto il ristoro)-34-28-38-34 1/2-36-33 1/2-36-38-38.

La sincronizzazione si è ottenuta, poi si va perdendo di nuovo. A quelle riportate seguono alcune contrazioni con oscillazioni irregolari, poi la sincronizzazione si ristabilisce. Riporto la parte dell' esperienza in cui si ritorna agli intervalli di 14".

Intervalli 29".

Altezze: 34-37-27-37 1/2.

Intervalli 14".

Altezze (la prima contrazione di cui qui riporto la misura è la stessa segnata come ultima della serie precedente): 37 1/2-1-17-0-30-0-6 1/2.

Si rileva la sincronizzazione per gli intervalli di 14", che si svolge senza alterare la sincronizzazione già avvenuta anche per gli intervalli di 29" (infatti le contrazioni alte misurano mm. 37 1/2-17-30).

III. — Continuazione dell'esperienza precedente, dopo 30 minuti di riposo. Nelle prime 32 contrazioni (intervalli 29") non si osserva una vera sincronizzazione, ma solo una tendenza a questo fenomeno in alcune di esse (per es. 38-33-37-38-38 1/2, oppure, in un altro punto: 27-29 1/2-20 1/2-22 1/2-14 1/2-19-12). Poi si osservano le seguenti contrazioni:

Altezza in mm.: 12 1/2-10 1/2-14 1/2-3-10 1/2-9 1/2-25-20-20-20 1/2-25-20-29-8-21 1/2-7 1/2-25.

Salvo un'incertezza in un punto, la sincronizzazione è avvenuta.

Quindi veramente le oscillazioni automatiche dell'eccitabilità dei centri tendono ad assumere il ritmo delle stimolazioni artificiali portate ad essi dai nervi centripeti.

Stabilito il fatto della sincronizzazione, mi pare interessante rilevare anche alcuni particolari che risultano dai miei

tracciati. Descrivo qui, senz'altro, alcune delle mie esperienze, a ciascuna delle quali farò seguire un commento: mi pare che così i fatti saranno illustrati meglio che non da una semplice esposizione sintetica dei risultati.

IV. — *7 dicembre 1903.* - **Rana esculenta preparata da circa un'ora e mezza, e che lavorò, interrottamente, per circa 1/2 ora mostrando, talvolta, tendenza alla sincronizzazione e, in fine, alla fatica. Tre minuti di riposo.**

Intervalli 14″.

Altezza delle curve in mm.: 33-26-32 6-6 1/2-2-12-3-15-3-2-1-9-1-1 1/2-1/2-13-1/2-2 1/2-1/2-12-appena segnata-1/2-appena segnata-9. Cessano le contrazioni per fatica.

In questa esperienza si vede che è avvenuta la sincronizzazione delle oscillazioni con gli intervalli di 14″, ma vi si vede anche qualche cosa di più. Riscrivendo le altezze delle sole contrazioni più alte (33-32-6 1/2-12-15-2-9-1 1/2-13-2 1/2-12-1/2-9) si vede che esse sono, a loro volta, alternativamente più alte e più basse. Su questo fatto converrà fermarsi un momento. Esso dimostra che nei centri esisteva un secondo ordine di oscillazioni, più larghe delle precedenti, e che queste si sono sincronizzate con gli stimoli, assumendo un'ampiezza esattamente doppia di quelle. Già in un altro lavoro (5) io ho riportato un tracciato dal quale risultava evidentemente che nei centri possono coesistere delle oscillazioni di eccitabilità con periodo diverso: esso sembra un tracciato del respiro di *Cheyne* e *Stokes* in cui, oltre alle note onde comprendenti un gruppo di respirazioni, si vedano anche delle considerevoli oscillazioni nell'altezza delle curve dei singoli atti respiratorii. Dall'esperienza sopra descritta e da altre analoghe (alcune delle quali riporterò in seguito) credo di poter dire che queste oscillazioni di diverso ordine, coesistenti nei centri, possono contemporaneamente sincronizzarsi con gli stimoli. Allora quelle di esse che hanno un periodo poco diverso dal doppio dell'intervallo di tempo che decorre tra due stimolazioni successive, assumeranno esattamente la durata doppia di quest'intervallo mentre le oscillazioni più

ampie assumeranno una durata in altro modo multipla dell'intervallo stesso.

V. — 9 dicembre 1903. — Rana esculenta preparata da circa un'ora, che ha lavorato per circa 50'. Solo dopo mezz'ora di lavoro si è presentata la sincronizzazione per gli stimoli (rocchetti distanti 70 mm., intervalli 14'').

Dopo tre minuti di riposo si riprende l'esperienza.

Altezza delle curve in mm.: 27-26-25 ½-25-24-22 ½-22-21-21-19-20-17-20-17 ½-20-15 ½-20 ½-17-21-15 ½-21 ½-17 ½-22-15-23-17-23-17-22 ½-18-22 ½-12-23-19-23-17-24-20-23 ½-16-23-17-25-19 ½-24-20 scarsi-24-14 ½-24 ½-19 ½-24 ½-11-25 ½-20-25 ½-17-26 ½-18-25 ½-21-25-13 ½-26-11 ½-25-17-25-22-26 ½-21-25-20-27-17 ½-26-20 scarsi-26-20-27-18 ½-27 ½-19 ½-28-18 ½-28-20.

La sincronizzazione per le stimolazioni è avvenuta; infatti gli stimoli si succedono ad ogni quarto di minuto, e le oscillazioni hanno esattamente la durata di mezzo minuto (30'').

Consideriamo le sole contrazioni alte e le sole contrazioni basse, per vedere se sia avvenuta anche qui una sincronizzazione di oscillazioni più larghe, per un maggior multiplo dell'intervallo di stimolazione. Le contrazioni alte vanno lentamente decrescendo, con ampie e basse ondulazioni, in cui non ravviso un significato speciale. Le contrazioni basse presentano le altezze che qui trascrivo separatamente: 26-25-22 ½-21-19-17-17 ½-15 ½-17-15 ½-17 ½-15-17-17-18-12-19-17-20-16-17-19 ½-20 scarsi-14 ½-19 ½-11-20-17-18-21-13 ½-11 ½-17-22-21-20-17 ½-20 scarsi-20-18 ½-19 ½-18 ½-20. Dunque, analizzando il tracciato, vi si osservano (a cominciare dalla quarta contrazione) anche onde di durata doppia delle precedenti (60''). Però la sincronizzazione è meno perfetta che non per le onde della durata di 30'', e tre o quattro volte accenna a perdersi; sempre però si ristabilisce.

Anche questa esperienza dimostra che nei centri midollari possono esistere, contemporaneamente, oscillazioni d'eccitabilità di varia ampiezza, che si sincronizzano con differenti multipli dell'intervallo di stimolazione.

VI. — Continuando l'esperienza V (dopo due minuti di riposo) vengono eseguite 37 stimolazioni con intervallo di 29''. Le contrazioni sono,

approssimativamente, tutte della stessa altezza (32-34 mm.), ciò che mi fa supporre che rappresentino il massimo grado di contrazione del muscolo, e che sia questa la ragione per cui non vi si notano le oscillazioni che siamo soliti a vedere nell'altezza delle contrazioni riflesse. Poi l'intervallo delle stimolazioni vien ridotto a 14''. (La prima altezza segnata è quella dell'ultima contrazione ad intervallo di 29'').

Altezze: 33-26-32-27 $^1/_2$-32-27 $^1/_2$-31 $^1/_2$-25-32-23 $^1/_2$-32-23-32 $^1/_2$-21.

Faccio notare, in relazione ad alcune considerazioni che esporrò poi, che qui, dopo 20 minuti di stimolazioni con intervallo di 29'', la sincronizzazione con gli stimoli a 14'' di intervallo si ristabilisce sino dalle prime stimolazioni eseguite con questa frequenza, senza quelle incertezze che di solito si osservano sul principio di un tracciato della sincronizzazione.

VII. — Continuazione della stessa esperienza, dopo 25 minuti di riposo. Intervalli 14''.

Altezze: 43-43-43-43-42-42 $^1/_2$-42-42-41-42-38-42-39-41-37 scarsi-41-37-41-33-41-* 34-41-30-40 $^1/_2$-31 $^1/_2$-40 $^1/_2$-30-41-36 $^1/_2$-38-28-41-34-40 $^1/_2$-30-41-37-40-33. (Dal segno * a questo punto il tracciato è riprodotto nella *fig. 1*). L'esperienza continua a lungo in modo analogo.

Si vede che, dopo 25 minuti di riposo, le contrazioni incominciano eguali, ma ben presto si ristabilisce l'alternarsi di una contrazione alta con una bassa. Dopo alcune stimolazioni si ristabilisce anche la sincronizzazione delle oscillazioni più larghe; infatti, prescindendo dalle contrazioni alte, si vede che le contrazioni minori sono esse pure alternativamente più alte e più basse.

La figura schematica 1 (v. fig. 2) tolta da questo tracciato, e che faccio seguire all'originale, dà un'idea di queste onde più ampie sincronizzate per multipli dell'intervallo decorrente tra i singoli stimoli. Dando uno sguardo ad essa, si comprende anche perchè, in questo tracciato, le oscillazioni che durano 60'' si rivelano solo nelle contrazioni basse: si vede cioè che le contrazioni alte avvengono sempre quando l'onda di 60'' si trova allo stesso punto (nell'ascesa o nella discesa), e quindi non possono esserne influenzate.

Infine nella figura schematica si vedono abbastanza chia-

ramente anche delle onde della durata di 120 secondi. Ma, quanto più si sale ad ordini di oscillazioni più complesse, tanto meno la sincronizzazione è evidente e costante.

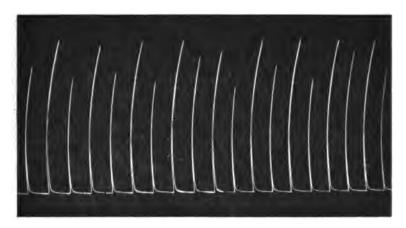



FIGURA 1.

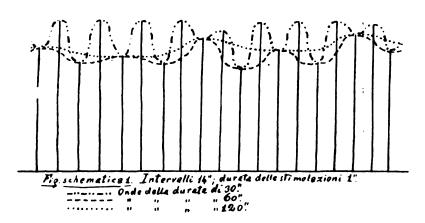



FIGURA 2.

VIII. — Verso la fine della prima linea della tavola si vede che le contrazioni basse segnano ampie onde, andando da minimi di 3–4 mm., a massimi di oltre 20; contemporaneamente sembra che le contrazioni alte segnino delle oscillazioni di eguale ampiezza, ma in senso inverso, abbassandosi quando

le contrazioni minori si innalzano. Questo fatto si osserva (anzi in modo più manifesto) anche in altri miei tracciati. Esso forse indica che nei centri midollari la combinazione di onde di diverso periodo può avvenire nei modi più svariati e complessi. Però esso potrebbe anche dipendere da un' incertezza nella sincronizzazione. Se, nella seconda parte della seconda figura schematica (v. fig. 5), si spostassero tutte le contrazioni di due mm. in un senso lasciando immutata la linea ondulata che rappresenta le oscillazioni (o viceversa) si vede che le contrazioni basse diventerebbero più alte, mentre le alte diventerebbero più basse. Non credo sia il caso di insistere su questi particolari di secondaria importanza e di dubbia interpretazione.

IX. — Si può vedere la sincronizzazione, ad un certo punto del tracciato, cambiar fase. Il fatto risulta abbastanza evidentemente dalla *fig. 3*, e perciò mi risparmio di descriverla. Essa riproduce un tracciato ottenuto il 9 dicembre 1903 con intervalli di 14″.

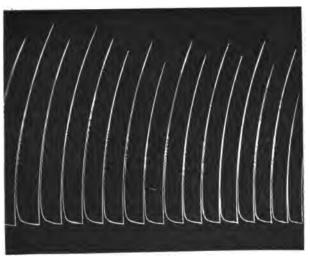



FIGURA 3.

X. — La sincronizzazione può verificarsi anche quando gli stimoli non hanno un' intensità uniforme. Anche di questo

fatto può dar prova un tracciato (*fig. 4*) ottenuto il 17 dicembre 1902, mentre ad ogni stimolazione l'intensità della corrente veniva variata. Intervalli 29''.

FIGURA 4 (ridotta a metà grandezza).

Ho già richiamato, incidentalmente, l'attenzione sopra un fatto che, a prima vista, non si spiega, cioè che nella sincronizzazione non si vedono le oscillazioni assumere una durata corrispondente all'intervallo che veramente decorre tra due stimoli successivi, ma una durata doppia di questa. Se gli stimoli (di 1'') si succedono ad intervalli di 14'', e si osserva l'alternarsi di una contrazione alta e di una bassa, questo indica che l'oscillazione ha assunta una durata di 30'' (1''+14''+1''+14'').

Io credo che, se si mette così la questione (ed io stesso l'ho esposta, sinora, in questo modo, per semplificare le cose) si cada in un malinteso. Noi abbiamo visto che, oltre alle oscillazioni che determinano l'alternarsi di una contrazione alta e di una bassa, ve ne sono delle altre, di ampiezza doppia di queste, ed ho aggiunto che, studiando i miei tracciati, si trova qua e là anche un'altra serie di oscillazioni, di ampiezza quadrupla (che si vedono anche nella figura schematica 1). Io ho stimato prudente non spingermi più oltre, ma, teoricamente, si possono ammettere altre onde ancora più ampie. Analogamente niente impedisce di supporre che già la sincronizzazione sinora studiata come la più semplice (alternativa di una contrazione alta e di una bassa) sia una sincronizzazione complessa, di secondo ordine. Supponiamo che la vera sincronizzazione di primo ordine consista nel fatto che alcune oscillazioni, che abbiano un periodo spontaneo poco diverso

dall'intervallo che decorre fra due stimoli successivi, assumano una durata che perfettamente corrisponda a questo intervallo. Allora gli stimoli cadranno sempre nella stessa fase di queste oscillazioni e, benchè la sincronizzazione sia avvenuta, le contrazioni saranno di altezza uniforme (come dimostra la figura schematica 2, v. fig. 5). Solo se interverrà la sincronizzazione di altre oscillazioni di secondo ordine (cioè d'ampiezza doppia di queste) andranno alternandosi contrazioni basse e contrazioni alte, perchè gli stimoli cadranno, in questo caso, in fasi diverse.

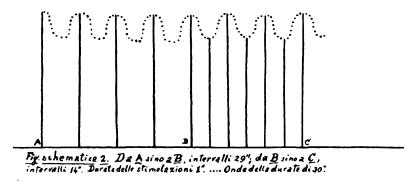



FIGURA 5.

Infatti, quando si incominciano le stimolazioni con un dato ritmo, è assai raro vedere che sin dapprincipio le contrazioni presentino un'alternativa regolare dell'altezza: di solito esse sono tutte eguali, o presentano oscillazioni aperiodiche; solo dopo un certo tempo esse assumono un periodo eguale al doppio dell'intervallo che passa tra due stimolazioni successive. Invece quando, in rane facili alla sincronizzazione, veniva adoperata una serie di stimolazioni con intervallo di 29", anche se in questo modo si ottenevano contrazioni uniformi, bastava ridurre l'intervallo a 14" per vedere la sincronizzazione manifestarsi immediatamente. Nei miei tracciati, quando questo avveniva, le contrazioni che continuavano la serie delle precedenti eseguite con intervallo maggiore restavano della stessa altezza come prima che la frequenza ve-

nisse raddoppiata (contrazioni alte), mentre le nuove contrazioni corrispondenti agli stimoli applicati alla metà dei precedenti intervalli divenivano le contrazioni basse.

Questo avvalora, se non m'inganno, l'opinione che ora ho esposto. Io credo che già nel tempo in cui si adoperavano stimolazioni con intervalli di 29″ un dato ordine di oscillazioni si era sincronizzato con questo periodo, assumendo una durata di 30″ (29″ di intervallo + 1″ di stimolazione); l'interporre altre stimolazioni alla giusta metà dell'intervallo precedente, non ha determinato ex-novo una sincronizzazione per il nuovo ritmo, la quale si riveli con l'alternarsi di una contrazione alta e di una bassa, ma non ha fatto altro che mettere in evidenza le oscillazioni che già sin da prima avevano assunta una durata di 30″. Così se, dopo aver ottenuta una serie di contrazioni ed aver determinata una sincronizzazione di onde (quale è segnata nella prima parte della figura schematica 2 v. *fig. 5*) cominciamo a praticare delle stimolazioni con frequenza doppia, quando la stimolazione avverrà alla metà dell'intervallo precedente incontrerà l'oscillazione nella fase bassa, e determinerà una contrazione minore che non un altro stimolo che continui la serie degli stimoli precedenti, ed incontri quindi l'oscillazione nella fase alta.

Perciò quella sincronizzazione che sinora abbiamo studiato sperimentalmente e che si rivela con l'alternarsi di una contrazione alta e di una bassa è una sincronizzazione di onde di II ordine rispetto a quelle testè indicate, e quella sincronizzazione per la quale, anche considerando le sole contrazioni basse o le sole alte di un tracciato, si vede che esse pure sono alternativamente più alte e più basse, è una sincronizzazione di onde di III ordine; e così via, se ne è il caso.

Però non oserei dire che le oscillazioni di differente periodo possano tanto facilmente coesistere, senza intralciarsi affatto nel loro svolgimento. Io sopra ho riportato alcune esperienze nelle quali si vedeva che l'alternativa fra le contrazioni alte e le contrazioni basse, che si era ottenuta con intervalli di 14″ fra le stimolazioni, si poteva ottenere anche portando gli intervalli a 29″. Ora si vede che quell'esperienza

non è nè così semplice nè così dimostrativa come pareva prima che avessi esposto quanto si riferisce alla coesistenza di oscillazioni e di sincronizzazioni diverse. Però devo dire che, pur essendo vero che oscillazioni, per es., della durata di 60″ si potevano osservare tanto quando l'intervallo delle stimolazioni era di 14″ come quando era di 29″, in questo secondo caso però esse si manifestavano più facilmente e più evidentemente. Quindi oscillazioni e sincronizzazioni diverse possono coesistere, ma solo entro certi limiti: quelle di un dato ordine sono tanto più manifeste quanto meno sono complicate da altre contemporaneamente esistenti.

Con questo, mi pare di aver esposto, per sommi capi, tutto quanto di più interessante risulta dai miei tracciati, relativamente alla sincronizzazione nei centri di riflessione del midollo.

Resterebbe da chiarire la ragione della sincronizzazione, ma mi sembra sia più facile intuirla che non esporla in termini precisi; e perciò accennerò all'interpretazione che io ritengo esatta, senza fermarmi su particolari, che ci darebbero solo l'illusione di conoscere bene come stieno le cose.

Abbiamo ammesso che le oscillazioni automatiche dell'eccitabilità dei centri rappresentino una periodica ed alterna prevalenza dei processi di assimilazione (catabolismo) e dei processi di disassimilazione (anabolismo). In altre parole, anche quando non agiscono stimoli esterni, i processi di nutrizione hanno nei centri un decorso periodico, rappresentato graficamente da una linea ondulata. Ma, se intervengono degli stimoli, ognuno di questi determina una rapida disintegrazione, accompagnata o seguìta (e qui non entro in questioni importantissime da altri punti di vista, ma non da quello della sincronizzazione) da reintegrazione. Dato questo, non mi sembra affatto strano che l'alterna prevalenza che si osserva nei centri tra i processi anabolici ed i processi catabolici assuma il ritmo degli stimoli esterni.

* * *

Io non so che finora fosse conosciuto nella fisiologia alcun fatto che, con altrettanta sicurezza come quello da me studiato,

si dovesse interpretare nel senso ora esposto, cioè che delle oscillazioni, probabilmente automatiche, d'eccitabilità, o, in generale, dei fenomeni automatici, assumano il ritmo di determinati stimoli, pur conservando il carattere dell'automatismo. Invece vedremo nel capitolo seguente che parecchi fenomeni fisiologici ricevono miglior spiegazione quando si ammetta, anche per essi, la sincronizzazione.

Un fatto che, almeno nell'apparenza, ha molta analogia con questo dell'alternarsi di una contrazione riflessa alta con una bassa è quello osservato dal *Richet* e dal *Broca* nella corteccia cerebrale. (6) Stimolando la zona eccitabile di un cane con un ritmo abbastanza frequente, si osserva l'alternarsi di una contrazione muscolare più forte con una più debole; anzi in qualche caso non tutte le stimolazioni ottengono risposta. Il *Richet* crede insufficiente una spiegazione chimica di questo fenomeno, e ricorre ad una spiegazione fisica, ammettendo nell'eccitazione una vibrazione nervosa composta di una fase positiva e di una negativa. Quando, a breve intervallo, una seconda eccitazione segue ad una prima, la fase positiva di questa interferisce con la fase negativa di quella, e non si ha risposta, od una risposta minore di quella che si ottiene quando non avviene interferenza (periodo refrattario). La vibrazione nervosa avrebbe un ritmo proprio, ma questo potrebbe sincronizzarsi con il ritmo della vibrazione eccitatrice; però chi legga il lavoro del *Richet* vedrà che questi adopera la parola « sincronizzazione » in tutt'altro senso (fisico) da quello che l'adopero io (chimico-fisiologico), fatto su cui credo di richiamar l'attenzione per evitare equivoci [1].

---

[1] Allo stesso scopo di evitare equivoci, credo opportuna una breve nota che, ricordando brevemente in che cosa consistano quei fatti di sincronizzazione che sono noti ai fisici, chiarisca anche come, tra quel fatto e la sincronizzazione fisiologica, la somiglianza sia più apparente che reale. Ometto però senz'altro tutto quanto si riferisce alla parte teorica e matematica della questione, il cui studio costituirebbe, da parte mia, un grave sforzo inutile. La fisiologia è ancora troppo lungi da quell'esattezza che sarebbe necessaria per poter riavvicinare un fenomeno fisico con un fenomeno schiettamente fisiologico (quand'anche essi si corrispondessero) sulla base di equazioni più o meno complicate.

Mi par meglio descrivere sommariamente i metodi che si usano per

Lo scopo di questo lavoro non è quello di discutere l'interpretazione da darsi al periodo refrattario, ma solo quello di richiamar l'attenzione sulla sincronizzazione dei fenomeni automatici con gli stimoli, e per questo io non mi fermo ora sul fenomeno osservato dal *Richet* nella corteccia cerebrale. Ho dovuto citarlo solo per escludere che la spiegazione fisica del *Richet* possa valere per il fenomeno da me studiato. Questa parte dallo stesso concetto che serviva al *Biedermann* (1) per interpretare le oscillazioni nell'altezza delle contrazioni riflesse, quand'egli le attribuiva ad effetto di ogni singola eccitazione sulle seguenti. Basterebbe la tavola che io allego a

---

sincronizzare gli orologi, e che costituiscono un'applicazione abbastanza semplice della teoria generale (7).

Il primo che pensò a sincronizzare gli orologi fu il Foucault, che propose (1847) di munire il pendolo dell'orologio che si doveva regolare di un'armatura in ferro dolce, che era attirata, ad ogni estremità delle oscillazioni, da una magnete posta lateralmente, ed in cui l'orologio-tipo lanciava una corrente quando il suo pendolo si trovava esso pure all'estremità delle sue oscillazioni. Questa magnete doveva regolare solo il ritmo del movimento pendolare, non l'ampiezza, ed a questo scopo da ciascun lato del pendolo doveva essere aggiunta una molla, che funzionava da ammortizzatore. Questo metodo fu adoperato nel 1867 dal *Wolf*, per incarico del *Le Verrier*, per sincronizzare gli orologi dell'Osservatorio di Parigi, e l'esperimento riuscì bene. Analogo è il metodo di *Liais* e *Deschiens*.

Nei metodi di *Jones* (1858, Osservatorii di Edimburgo, Liverpool ed altri), di *Airy* (1859, Osservatorio di Greenwich) l'elettromagnete a cui arriva la corrente sincronizzatrice dall'orologio-tipo si trova invece in tale posizione da non rendere necessario l'ammortizzatore. Ma queste, come le modificazioni introdotte dal *Verité* (1868), dal *Wolf* (1870), dal *Cornu* (1877) e da altri sono particolarità che hanno un interesse puramente tecnico, e vanno accennate solo perchè, tacendole, non si creda che la questione, in più di mezzo secolo, sia rimasta stazionaria. Con questi metodi si arriva a far sì che orologi che, lasciati a sè, darebbero nelle 24 ore una differenza di parecchi minuti, non diano invece nemmeno la differenza di un secondo in un tempo indefinito.

Il *Cornu*, in uno studio teorico del 1894 (8), raccolse molti esempii di sincronizzazione, nei campi più svariati della fisica: meccanica generale (ricordando specialmente l'importanza che ha per gli ingegneri navali, sotto varii punti di vista, la sincronizzazione delle vibrazioni delle varie parti di una nave), meccanica celeste (per es. le maree), acustica (per es. i risonatori di *Helmholtz*), elettricità, ottica, ecc. « Infine — dice sempre il *Cornu* — persino l'eccitazione e la persistenza delle impressioni fisiologi- « che potrebbero essere attribuibili ad un meccanismo analogo. Questo sa- « rebbe quindi di una estrema generalità », quand'anche si voglia andare ben cauti nell'accettare la geniale ma ardita supposizione del *Cornu*, che « sia attribuibile ad un meccanismo analogo » anche l'eccitazione.

questo lavoro per dimostrare che, nel caso delle contrazioni riflesse, le singole contrazioni basse non sono dovute ad un effetto consecutivo della contrazione alta che precede a ciascuna di esse: per esempio, in principio della seconda linea si vede che, omettendo una stimolazione che avrebbe dovuto dare una contrazione alta, la stimolazione seguente produce una contrazione bassa, che non si può certo attribuire ad interferenza con una eventuale fase negativa della vibrazione nervosa determinata dalla stimolazione precedente, poichè questa non era avvenuta.

Questa dimostrazione che non si può estendere la dottrina fisica del *Richet* al caso da me studiato, rientra, come si vede, nella dimostrazione che prima ho dato, che le oscillazioni dell' eccitabilità dei centri midollari non sono prodotte dagli stimoli elettrici, e perciò non vi insisto più a lungo.

Capitolo II.

La sincronizzazione in altri fenomeni fisiologici.

1. *Innervazione respiratoria.* — Se, per rendere chiaro quanto ora esporrò, dovessi riassumere tutti gli studii che vennero fatti sull'innervazione respiratoria, mi addosserei un lavoro da parecchi punti di vista gradito (perchè questo è uno degli argomenti ove portò più largo e pregevole contributo la Fisiologia italiana), ma dovrei dilungarmi eccessivamente. È invece mia intenzione di tenermi, nel resto di questo lavoro, alla massima brevità compatibile con la chiarezza.

La questione più importante nello studio della meccanica respiratoria è questa: se gli atti respiratorii siano o non siano essenzialmente automatici, cioè se siano o non siano dovuti a stimoli esterni ai centri (v. nota a pag. 297).

Tra gli stimoli esterni ai centri respiratorii che influiscono sulla loro funzione i più importanti sono quelli portati dal vago polmonare e quelli portati dal sangue. Riguardo ai primi, qui basterà ricordare che su di essi si basa la dottrina dell' autogoverno di *Hering* e *Breuer* (che lo *Stefani* (9),

in base a risultanze sperimentali, ha modificato in modo da poter spiegare come in alcuni casi succeda un mutamento di profondità ed in altri di frequenza del ritmo respiratorio). Riguardo ai secondi, mi limiterò ad accennare che parecchi fenomeni che, un tempo, si consideravano ad essi dovuti, vengono ora interpretati diversamente: così l'apnea, che il *Rosenthal* (19), nel 1862, attibuiva esclusivamente alla costituzione del sangue, venne, già nel 1885, divisa dal *Miescher* (20) in apnea vera (dovuta al sangue) ed in apnea spuria (dovuta ad altre condizioni) — mentre più recentemente (1901) il *Luciani* (21) giunse sino a sostenere che l'apnea vera non è sperimentalmente dimostrata.

Anche la dottrina che considera gli atti respiratorii come automatici non è unica, e permette una certa diversità di vedute; basterà ricordare, senza entrare in particolari, come i concetti con i quali il *Luciani* (10) apriva, si può dire, questa via di studii non fossero precisamente quelli che poi sostennero — per esempio — il *Fano* (11) ed il *Mosso* (12). Però uno è il concetto informatore, e mi pare che lo riproducano le parole con cui, recentemente, il *Luciani* (13) escludeva « che « l'attività meccanica della respirazione dipenda essenzial- « mente da stimoli esterni ». « La conclusione dottrinale », dice l'A., « che ci sembra discendere logicamente dalle lun- « ghe premesse è che l'attività dei centri respiratorii dipende « essenzialmente dalla speciale intima organizzazione degli « elementi che li costituiscono. Questi elementi non godono « soltanto di una eccitabilità riflessa, vale a dire che non « entrano in eccitamento per semplici stimoli esterni, sia per « quelli che loro pervengono, in forma di vibrazioni nervose, « dalla periferia dei nervi centripeti, sia per quelli che, in « forma di prodotti chimici di consumo dei tessuti, agiscono « direttamente su di essi; ma sono anche dotati di una ecci- « tabilità automatica propriamente detta, sono cioè capaci di « reagire a stimoli interni, vale a dire a perturbazioni inte- « stine del loro metabolismo ».

Accettando la dottrina dell'automatismo, si presenta una difficoltà, quella cioè di chiarire come si esplichi l'azione che

esercitano sul ritmo respiratorio gli stimoli portati dal sangue o lungo il vago. Fu detto che la respirazione è automatica, ma questi stimoli (come pure, eventualmente, gli impulsi volontarii, quelli provenienti pel trigemino o per altri nervi, ecc. [1]) hanno un' azione sul loro ritmo. Però con questo non si faceva altro che riconoscere dei fatti indiscutibili (tra gli altri quello, notato dal *Traube*, che, praticando per qualche tempo la respirazione artificiale in un animale a cui non si siano tagliati i vaghi, anche la respirazione spontanea finisce per assumere il ritmo delle insufflazioni), ma non se ne poteva dare una spiegazione adeguata. Perciò gli stessi sostenitori dell' automatismo dovettero giungere, come abbiamo visto testè, alla distinzione di una eccitabilità dei centri verso gli stimoli interni e di una eccitabilità verso gli stimoli esterni (eccitabilità automatica ed eccitabilità riflessa), ammettendo poi — se mal non comprendo — che, nelle condizioni ordinarie (di veglia e di salute) la seconda prevalga sulla prima, e quindi gli atti respiratorii — di solito — non siano automatici, ma sieno determinati da stimoli esterni ai centri (e specialmente da quelli portati lungo il vago polmonare).

Mi pare che le osservazioni descritte sulle oscillazioni dell'eccitabilità dei centri midollari, che non sono prodotte dagli stimoli elettrici, ma ne assumono il ritmo, portino un notevole contributo per risolvere questa difficoltà. Gli atti respiratorii potrebbero benissimo essere automatici, ma assumere il ritmo degli stimoli, senza per questo perdere il loro carattere d'automatismo. Ben s'intende che con questo non intendo affatto d'escludere che i centri respiratorii possano reagire anche a stimoli esterni: una singola respirazione determinata, in qualche modo, da un singolo stimolo non potrebbe essere interpretata con la sincronizzazione, come non si potrebbe

[1] Specialmente notevole da questo punto di vista è la coincidenza, osservata dal *Varaldi* (22), tra il ritmo della respirazione e quello delle diverse andature del cavallo, « coincidenza che si deve attribuire, non a semplici condizioni meccaniche o muscolari, ma ad impulsi nervosi dei centri respiratori in armonia con gli impulsi determinanti le contrazioni dei muscoli per l'andatura ».

parlare di sincronizzazione riferendosi all'azione consecutiva di un singolo stimolo sull'eccitabilità dei centri midollari. Ma quando più stimoli si seguono con un ritmo regolare, nell'interpretazione dei risultati bisogna tener conto anche della possibilità che atti automatici si siano sincronizzati con gli stimoli — e questa mi pare l'interpretazione più soddisfacente dei fenomeni che si osservano relativamente alla innervazione respiratoria.

Mi sembra necessario dedicare poche parole anche alla respirazione periodica, il cui studio ebbe tanta parte nella discussione dell'automatismo respiratorio. Ormai mi sembra che non si possa dubitare dell'esistenza delle oscillazioni automatiche dell'eccitabilità dei centri respiratorii, anzi mi pare che portino un contributo alla loro conoscenza anche certi miei tracciati ottenuti registrando le contrazioni riflesse, che somigliano molto a tracciati di respirazione periodica (v. lav. cit. al n. 5, fig. 1). Invece meno nota, nonostante tutti gli studi eseguiti in questo senso, è l'azione degli stimoli (specialmente inerenti alla costituzione del sangue) sulla produzione di questo fenomeno. Quando un'azione di essi non si voglia escludere del tutto, mi par logico ammettere che essa si esplichi nello stesso modo come nella respirazione normale, dando cioè, in qualche caso almeno, il ritmo alle oscillazioni, che pur resterebbero automatiche — appunto come gli stimoli esterni danno il ritmo alle oscillazioni dell'eccitabilità dei centri midollari, senza che esse perdano il loro carattere d'automatismo.

2. *Oscillazioni respiratorie della pressione sanguigna.* — Il fenomeno che, se non lo si analizza più minutamente, sembra, da certi lati, più analogo alla respirazione (trascurando la funzione cardiaca, che è troppo complessa per poter essere ora presa in considerazione dal mio punto di vista) è quello delle onde respiratorie della pressione sanguigna, od onde di *Traube* ed *Hering* (se si segue la distinzione del *Frédéricq* (14)). Infatti anche qui v'è un fattore centrale (centro vasomotore), e vi sono varii fattori periferici. Però tra questi e quello mi pare che non si possa parlare di sincronizzazione, perchè i fattori periferici agiscono direttamente sulla pres-

sione, non indirettamente per mezzo del centro vasomotore. Questo funziona però sincronamente con i centri respiratorii, ed infatti, se si trova il modo (curaro (15), morfina o cloroformio con apertura delle cavità toracica ed addominale e taglio dei frenici) (14) di permettere a questi centri di determinare delle contrazioni di singoli muscoli, ma senza effetto respiratorio, si vede che queste contrazioni sono ancora sincrone colle onde della pressione. Solo da questo punto di vista si potrebbe pensare ad una sincronizzazione, ammettendo che il centro vasomotore agisca, non riflessoriamente, ma automaticamente, sincronizzandosi con i centri respiratorii; però la questione, quand' anche si prestasse ad essere risolta, avrebbe un interesse piuttosto limitato.

3. *Oscillazioni d'eccitabilità negli organi aventi funzioni sensoriali e psichiche.* — Altri casi, ove io credo invece che si tratti di vera sincronizzazione, sono quelli delle oscillazioni d'eccitabilità che si verificano in tutti gli organi che provvedono a funzioni di senso ed a funzioni psichiche (oltre che in altri su cui qui non mi fermo) e che probabilmente sono automatiche, come sono automatiche quelle dei centri midollari. Non parlerò minutamente di queste oscillazioni per non ripetere quanto ho avuto occasione di scrivere di recente (5). Ricorderò solo che, secondo alcuni Autori, queste oscillazioni sono aperiodiche, secondo altri periodiche; anzi, secondo alcuni di questi, sono sincrone col polso e col respiro. Questo sincronismo non esclude che esse possano essere automatiche, quando si tenga presente la possibilità della sincronizzazione: anzi con questa ipotesi si spiegherebbero le diversità dei risultati ottenuti dai varii Autori e che ho testè accennate.

4. *Passo.* — Messi sulla via di introdurre il concetto della sincronizzazione nella spiegazione di alcuni fenomeni ritmici, o, per lo meno, di alcuni particolari che ad essi si riferiscono, se ne possono trovare parecchi altri esempii, specialmente se, invece di tenerci stretti allo studio della sincronizzazione di oscillazioni automatiche d'eccitabilità e di atti, pure automatici, con esse collegati, estendiamo la stessa interpretazione anche a fatti nervosi che, forse, sono di altra natura.

Così, quando udiamo dei suoni ritmici (fanfara militare, ballabili) non possiamo a meno di sincronizzare il nostro passo con quel ritmo, benchè non vi sia bisogno di dimostrare che il suono non è lo stimolo che determina il passo. (Analogamente se, nelle stesse condizioni, eseguiamo una serie di atti psichici, per es. ripetiamo mentalmente la serie dei numeri, questi atti assumono il ritmo dei suoni).

Nella fisiologia del passo si osserva anche un'altra sincronizzazione. I fratelli *Weber* (1) dicono che, nel camminare, a poco a poco, involontariamente, il polso ed il passo finiscono per coincidere. Il *Landois* (17) ascrive questo fenomeno ad una « Anregung alla contrazione nella massa muscolare « della gamba, alla quale, a poco a poco, i muscoli si adat- « tano, cosicchè essi determinano i movimenti della gamba « di volta in volta attiva ». Questo sarebbe, approssimativamente, il concetto della sincronizzazione; solo che, forse, l'Anregung, anzichè ai muscoli, sarebbe da riferirsi agli organi nervosi centrali, i quali, a loro volta, la trasmetterebbero ai muscoli.

5. *Ammiccamento.* — Non so se la stessa interpretazione, dirò così, centrale anzichè muscolare, sia da ammettere anche per l'ammiccamento che, secondo il *Landois* (17), è sincrono con il polso, o, secondo le più esatte ricerche del *Patrizi* e del *Bellentani* (18), riproduce, nella sua curva di frequenza, la curva del polso, con due massimi, uno assoluto (*plateau*) ed uno relativo (onda dicrota).

6. *Abitudini.* — Inoltre è noto che noi abbiamo sincronizzato con l'alternarsi del giorno e della notte i nostri periodi di lavoro (veglia) e di riposo (sonno). Ma chi d'estate si abitua a dormire anche nelle prime ore del pomeriggio, assume una nuova sincronizzazione, per la quale, dopo qualche tempo, finisce col provare veramente il bisogno di dormire due volte nelle 24 ore. Ad ognuno poi vien sonno a quell'ora in cui suole recarsi a dormire, e se, per qualche notte, ci facciamo svegliare ad una data ora, si finisce collo svegliarsi a quell'ora anche spontaneamente.

Oltre che per le ore del sonno, ci siamo sincronizzati

anche per quelle dei pasti, e l'appetito ci viene con quegli intervalli di tempo ed in quelle ore in cui si suole mangiare; ma questo ritmo, in una stessa persona, si può modificare facilmente ed entro limiti abbastanza ampii.

In generale, si può dire che la maggior parte delle nostre funzioni tende a sincronizzarsi con determinati ordini di stimoli. Quando la sincronizzazione si è raggiunta, noi nel linguaggio corrente, sogliamo dire che « vi ci siamo abituati ». Non tutte le abitudini si possono spiegare in questo modo, ma questo non toglie che noi, sotto un certo punto di vista, possiamo paragonarci a quegli orologi degli Osservatorii astronomici che vanno da sè, e sono in grado di avere un ritmo proprio, ma assumono invece un ritmo diverso, determinato da speciali condizioni esterne.

Bibliografia.

1. Biedermann W., Beiträge zur Kenntniss der Reflexfunction des Rückenmarkes. (Arch. di Pflüger, 1900, LXXX, pag. 408 e segg.).
2. Fano G., Contribution à l'étude des reflexes spinaux. (Arch. it. de Biol., 1903, T. XXXIX, Fasc. 1, pag. 85 e segg. Anche negli Atti della R. Acc. dei Lincei, ann. CCXCIX, serie V, vol. IV, 1902).
3. Luciani L., Sulla fisiologia degli organi centrali del cuore etc., Bologna, 1878. (Estratto dalla Rivista Clinica, pag. 49).
4. Pari G. A., Sul rapporto fra l'intensità dello stimolo e l'altezza della contrazione riflessa. (Atti del R. Istituto Veneto di S. L. ed A. Seduta del dicembre 1903).
5. Pari G. A., Sulla normale eccitabilità, sulla fatica e sul ristoro dei centri di riflessione del midollo spinale. (Ibidem, seduta del gennaio 1904).
6. Broca A. e Richet C., Période refractaire dans les centres nerveux. (Travaux du Laboratoire de M. Ch. Richet, T. V, 1902, pag. 111 e segg.).
7. Le notizie qui riferite sono tolte dagli articoli polemici scambiatisi tra il Cornu ed il Wolf nei C. R. de l'Acad. de Sciences del 1887, e specialmente da quello del Wolf: Comparaison des diverses systèmes de synchronisation éléctrique des horloges astronomiques. CV, II, 24, 12 dic. 1887.
8. Cornu A., Sur un theorème reliant la théorie de la synchronisation et celle des résonances. (Ibidem, I, CXVIII, 7, 12 febbraio 1894).

9. Stefani A. e Sighicelli C., In qual modo il vago polmonare modifica il ritmo del respiro quando aumenta e quando diminuisce la pressione nella cavità dei polmoni. (Sperimentale, luglio 1888).
10. Luciani L., Del fenomeno di Cheyne e Stokes in ordine alla dottrina del ritmo respiratorio. (Sperimentale, 1879).
11. Fano G., Sulla respirazione periodica e sulle cause del ritmo respiratorio. (Sperimentale, 1883). Ancora sulla respirazione periodica etc. (Ibidem, 1884). Sui movimenti respiratorii del Champsa Lucius. (Ibidem, 1884). Sulla natura funzionale del centro respiratorio e sulla respirazione periodica. (Ibidem, 1886).
12. Mosso A., Vedi specialmente: La respirazione periodica e la respirazione superflua o di lusso. (R. Accad. dei Lincei, vol. I, serie 4, 1885 ed Archives ital. de Biol., t. VII, 1886, pag. 43 e segg.). V. anche i lavori recentemente pubblicati negli Atti della R. Acc. d. Scienze di Torino, della R. Acc. dei Lincei, nell'Archivio di Fisiologia, ed in parte già riprodotti negli Arch. it. de Biologie, t. XL.
13. Luciani L., La fisiologia dell'uomo, vol. I, Milano, Società Editrice Libraria, 1901, pag. 449.
14. Frédéricq L., Was soll man unter « Traube-Hering'schen » Wellen verstehn. Verhandl. d. Berl. phys. Gesell., Sitzung 25 März 1887. (Arch. f. Anat. u. Physiol., Phys. Abth., 1887, pag. 351 e segg.).
15. Hering E., Ueber Athembewegungen des Gefässsystems. (Wien. Sitzungsber., LX, 2, pag. 829 e segg. 1869).
16. Weber E. H. e W., Citati dal Landois (v. n. 17).
17. Landois L., Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 7ª ediz., Wien u. Leipzig, 1891; par. 84, pag. 155
18. Patrizi M. L. e Bellentani G., Il riflesso dell'ammiccamento e le fasi della pulsazione. Modena, 1902-1903. (Estratto dalle Memorie della R. Acc. di S. L., ed A., serie III, vol. V, Sezione di Scienze).
19. Rosenthal J. Die Athembewegungen und ihre Beziehungen zum N. vagus, Berlin, 1862, pag. 157 e segg. ed altrove.
20. Miescher-Rüsch F., Bemerkungen zur Lehre von den Athembewegungen. (Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abth., 1885, pag. 355 e segg.). Il punto citato è a pag. 365.
21. Luciani L., La fisiologia dell'uomo (v. n. 13) da pag. 436 a 448.
22. Varaldi L., Sur les rapports entre les allures normales du cheval et les mouvements respiratoires. (Arch. it. de Biol., t. XIX, 1893, pag. 261 e segg.).

ve è scritto « Rana es

Dalla Clinica Chirurgica Operativa della R. Università di Torino
diretta dal Prof. A. Carle.

SULLA POSSIBILITÀ DI PRODURRE SPERIMENTALMENTE L'ULCERA GASTRICA MEDIANTE LESIONI DEI NERVI ESTRINSECI DELLO STOMACO.

Ricerche sperimentali

del Dott. MARIO DONATI, assistente.

Le ricerche che formano oggetto di questo lavoro si collegano alla questione molto interessante e tuttora discussa della patogenesi dell'ulcera semplice del ventricolo. Esse portano un contributo sperimentale affatto discorde, nei risultati, da quelli recentissimi di alcuni autori che avrebbero ottenuto sperimentalmente l'ulcera gastrica con lesioni del vago, o del simpatico addominale: e per ciò forse potranno acquistare una certa importanza, condotte come furono senza preconcetti e con tecnica assolutamente rigorosa.

Le teorie sulla patogenesi dell'ulcera gastrica sono numerose, ma la sanzione sperimentale è a tutte in realtà mancata, non potendosi paragonare all'ulcera semplice del ventricolo, che è essenzialmente cronica ed ha tendenza ad estendersi e nessuna o scarsa a guarire, che si accompagna a quasi nessun fatto reattivo infiammatorio ed ha sopratutto carattere necrobiotico, quelle che con diversi mezzi si sono ottenute sperimentalmente. Invero tutte queste ulcere, per quanto frequentemente esse pure a sede nella regione pilorica, mancano dei caratteri essenziali suddetti, non essendo croniche nè disgiunte da reazione infiammatoria ed avendo più o meno tendenza a guarire. Occorre passare brevemente in rassegna co-

desti tentativi sperimentali, per fermarci poi su quelli, più fortunati, che mi indussero alle presenti ricerche.

Alla teoria della gastrite, la più antica di tutte, emessa dal *Cruveilhier* (1), manca qualsiasi sanzione sperimentale: per quanto difesa dal *Galliard* (2) e da altri ancora in Francia, dal *Colombo* (3) fra noi, è ormai oggi dimostrato che essa non regge di fronte ai dati clinici e anatomo-patologici che si conoscono; senza contare che il *Grützner* (4), provocando nel cane una gastrite artificiale, ottenne un secreto ordinariamente neutro o anche alcalino, qualità affatto opposte a quelle che si osservano nell'ulcera gastrica.

Virchow sosteneva l'importanza di fatti embolici nella produzione dell'ulcera; le embolie asettiche provocate però dal *Cohnheim* (5) nelle arterie gastriche, produssero ulcerazioni che guarirono rapidamente (prima della 3ª settimana) senza lasciar tracce.

Gli stessi caratteri avevano le ulcerazioni ottenute con legatura di rami arteriosi dello stomaco (*Pavy* (6)), oppure sottoponendo direttamente la mucosa gastrica ad azioni meccaniche, chimiche o termiche, come fecero *Lussana* ed *Inzani* (7), *Quincke* (8), *Körte* (9), *Aufrecht* (10), *Decker* (11) ecc.

---

(1) Cruveilhier, Anatomie pathologique, 1829-1835, L. X.

(2) Galliard, *Essai sur la pathogénie de l'ulcère simple de l'estomac.* Th. de Paris, 1882.

(3) Colombo, *Patogenesi dell'ulcera cronica o perforante dello stomaco.* (Ann. Univers. di Medicina, vol. 239, pag. 520 e vol. 241, pag. 46).

(4) Grützner, Neue Untersuchungen ueber die Bildung und Ausscheidung des Pepsin, 1875.

(5) Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, vol. II, Berlin, 1882.

(6) Pavy, Med. Times and Gazette, 1863.

(7) G. Inzani e F. Lussana, *Dell'ulcera perforante dello stomaco, ossia della digestione dello stomaco vivo* (Ann. Univ. di Medicina, 1862, vol. 182, pag. 73).

(8) Quincke, *Ueber die Entstehung des Magengeschwürs.* (Correspondbl. f. Schw. Aerzte, 1875, No. 4).

(9) Körte, *Beitrag zur Lehre vom rund. Magengeschw.* (In. Diss. Strassburg, 1875).

(10) Aufrecht, *Das runde Magengeschwür in folge subcutaner Cantharidin.* (Cent. f. d. Med. Wissensch., No. 35, 1882).

(11) Decker, *Experimentelle Beitrag zur Aetiologie der Magengeschwür.* (Berl. klin. Woch. 1887, pag. 369, No. 21).

Alcuni autori invero, basandosi sul rapporto causale che in certi casi si sarebbe osservato fra traumi della regione epigastrica e sviluppo di un'ulcera gastrica, eseguirono ricerche sperimentali anche sotto questo punto di vista. Anzitutto *Ritter* (1) con traumi ripetuti della regione epigastrica avendo ottenuto in due cani (rispettivamente uccisi 3 giorni e subito dopo il trauma) focolai emorragici nella sottomucosa dello stomaco, ritenne che in quei punti si sarebbe formata un'ulcera; ma esperienze ulteriori hanno dimostrato che questo non avviene. Il *Vanni* (2), mettendosi in condizioni sperimentali analoghe a quelle che si verificano nell'uomo, cioè dando un solo e violento colpo di punta ottusa sull'epigastrio di conigli, ottenne costantemente delle ulcerazioni della mucosa: ma gli animali non furono tenuti in vita o non sopravvissero che pochi giorni (al più dodici). Con urti multipli e ripetuti di media intensità, a stomaco ripieno di alimenti, notò, sebbene non costantemente, una gastrite più o meno diffusa e talora anche ecchimosi o piccole ulcerazioni; e giunse infine a risultati del tutto negativi con un urto violento a stomaco vuoto.

Egli pensò che, in seguito alla lacerazione della mucosa, prodotta dal trauma, si formi un disturbo di circolo e di nutrizione pel quale si renderebbe possibile un processo di autodigestione, la vera causa produttiva dell'ulcera gastrica. Attorno alla perdita ulcerosa di sostanza, possono inoltre verificarsi fatti di infiammazione secondaria.

Ma le lacerazioni e ulcerazioni osservate dal *Vanni*, come le emorragie sottomucose e ulcerazioni prodotte dal *Decker* coll'introduzione nello stomaco di pappe calde, non erano forse destinate a guarire, se gli animali fossero stati tenuti in vita più a lungo? Già *Griffini* e *Vassale* (3) avevano dimostrato

(1) RITTER, *Ueber den Einfluss von Traumen auf die Entstehung des Magengeschwürs*. (Zeitsch. f. klin. Med., XII, 1887, pag. 592).

(2) VANNI, *Sull'ulcera dello stomaco di origine traumatica*. (Lo Sperimentale, 1889).

(3) GRIFFINI u. VASSALE, *Ueber die Reproduction der Magenschleimhaut*. (Ziegl. Beit., Bd. III, S. 428, 1888).

che, anche dopo escisione di 2–3 cm. di mucosa gastrica, in pochi giorni la perdita di sostanza era colmata, in seguito al rimpicciolimento della ferita per la contrazione della muscolatura, e quindi alla proliferazione dei resti ghiandolari; le loro ricerche oramai classiche avevano potuto seguire il processo completo di rigenerazione della mucosa, che è perfetto solo dopo più che 3 mesi. E il *Poggi* (1), contemporaneamente, era giunto alle stesse conclusioni, che più tardi (1893) dovevano essere ancora convalidate dalle ricerche del *Matthes* (2); questi metteva inoltre in luce che la guarigione di perdite di sostanza estese (persino 6 cm.) della mucosa, si può compiere pur impedendo la retrazione della parte coll'ostacolare la contrazione muscolare. Che poi la rigenerazione avvenga solo per proliferazione dei residui ghiandolari, come sostenevano *Griffini* e *Vassale*, o anche per proliferazione dell'epitelio di rivestimento (*Matthes*) non vogliamo ora discutere. Certo si è che le esperienze succitate rendono legittimo il dubbio che nei casi del *Ritter*, del *Vanni* ecc., non si trattasse di vere ulcere peptiche (3). E invero il *Jacobelli* (4), con esperienze successive, potè dimostrare che non solo tutte le ferite dello stomaco, qualunque ne sia la sede, la direzione, il rapporto coi vasi, procedono direttamente a guarigione, ma anche che lo scollamento della mucosa per mezzo di una raccolta di sangue non produce necrosi della mucosa scollata; nè il contatto della raccolta sanguigna sottomucosa con il contenuto gastrico per causa di distruzione della mucosa sovrastante, è capace di portare ulcerazioni nel punto leso; e così si dica di una contusione vera ma limitata della mucosa.

---

(1) Poggi, *La cicatrisation immédiate des blessures de l'estomac en rapport avec les divers modes de suture.* (Ziegler's Beiträge, Bd. III, S. 239, 1888).

(2) Matthes, *Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus rotundum ventriculi.* (Ziegl. Beit., Bd. XIII, S. 308, 1893).

(3) Il risultato positivo da *Lussana* ed *Inzani* ottenuto in un coniglio con spazzolamento di un tratto di mucosa, è molto discutibile se non abbia piuttosto la sua ragion d'essere nella concomitante grave peritonite acuta che in quattro giorni condusse a morte l'animale.

(4) Jacobelli, *Sul rapporto tra le lesioni violente dello stomaco e l'ulcera gastrica.* (Arch. ed Atti della Soc. it. di Chir., 1900).

A me è riuscito anche di provare la riparabilità di una lesione ancora più grave, cioè di una estesa perdita di sostanza mucoso-muscolare. L'esperienza mi pare degna di essere citata: in un grosso cane da pastore di kg. 22, eseguita la laparotomia mediana sopra-ombellicale, praticai una incisione a tutto spessore della parete anteriore del ventricolo, presso l'antro pilorico, lunga 2 $^1/_2$ cm.; quindi, introdotto un cucchiaio tagliente di *Volkmann* in cavità, facendo contro-pressione all'esterno col pollice della mano sinistra, raschiai la parete del ventricolo nella regione pilorica, superficie anteriore, in modo da asportare mucosa e muscolare per una zona estesa poco più che una moneta da due centesimi. Per trasparenza era visibile alla fine, sotto la sierosa divenuta bluastra, il cucchiaio operatore, che venne ritirato ripieno di sangue. Suturai la ferita dello stomaco con triplice piano di sutura alla *Czerny-Lembert*, e, chiusa la breccia laparotomica, lasciai il cane al suo destino. Era mia opinione che sarebbe morto in breve tempo in seguito a peritonite da perforazione; invece l'animale si riebbe, al secondo giorno prese cibo con piacere, e al 9° essendo in ottime condizioni di salute, lo sacrificai. Fu grande la mia meraviglia nel non trovare neppur traccia della praticata lesione: solo era riconoscibile, pel maggior spessore della muscolare e una sottile linea cicatriziale della sierosa, il punto corrispondente alla fatta gastrotomia.

Forse avrò occasione in seguito di richiamare questa esperienza; qui aggiungerò solo che il *Jacobelli* ha provato anche che a perdite estese di sostanza mucosa può conseguire una gastrite acuta per l'attecchimento di microrganismi e possono allora notarsi delle ulcerazioni, le quali sono però secondarie, di origine batterica, non peptiche.

Ed ora, visto come l'esperimento abbia fallito anche nei tentativi diretti in questo senso, viene il destro di parlare della teoria microbica, la quale sorse dopo che il *Böttcher* [1] ebbe descritte colonie di cocchi nel fondo e nei margini di

[1] Böttcher, *Zur Genese der perforirenden Magengeschwürs.* (Dorpat med. Zeitschr., 1894).

ulcere semplici; ma le esperienze di *Letulle* (1) a mezzo dei comuni piogeni, e quelle di *Chantemesse* e *Widal* (2) dimostrano solo che si possono ottenere sperimentalmente nello stomaco delle ulcerazioni secondarie alla rottura di ascessi; hanno quindi un valore molto scarso nella questione che ci interessa.

Nè maggior importanza si deve dare all'influenza della stasi venosa, che *Rokitansky* trasse in campo, e *Panum* (3) invocò a spiegare le ecchimosi e le ulcere da lui riscontrate nella mucosa gastrica, dopo iniezioni di pallottoline di cera nella vena crurale del cane (animali morti tutti entro le 24 ore); per tacere dell'importanza da taluni probabilmente a torto assegnata a uno stato generale discrasico per clorosi o altre forme di anemia.

Infine dobbiamo accennare alla teoria dello spasmo o meglio della anemia spasmodica per contrazione delle tonache muscolari delle arterie o delle pareti gastriche stesse, con conseguente stasi venosa, ecchimosi ecc.; e così pure alle teorie che si fondano sulla rottura di equilibrio fra alcalinità del sangue e acidità del succo gastrico; le quali in fondo hanno entrambe rapporto con quella di cui più diffusamente vogliamo parlare, cioè la *teoria nervosa*.

Chè se l'influenza del sistema nervoso sui movimenti, le secrezioni e l'assorbimento delle pareti gastriche è stata intesa da taluni nel senso di un'azione trofica, non dobbiamo dimenticare che l'esistenza dei centri e dei nervi trofici è tuttora negata da fisiologi e patologi di alto valore, i quali pensano essere la nutrizione dei tessuti del tutto dipendente dalle due funzioni associate di senso e di moto, unite a quella importantissima dei vasomotori. A disordini quindi di codeste funzioni potrebbero attribuirsi e lo spasmo muscolare da taluni ammesso, e la ipersecrezione di acido cloridrico la quale di regola si accompagna all'ulcera rotonda, ma in realtà è ancora discutibile se, più che la causa, non sia la conseguenza dell'ulcera stessa. Ad ogni modo, senza entrare ora nella

(1) LETULLE, Soc. Méd. des hôp., 1888.
(2) CHANTEMESSE et WIDAL, citati da JACOBELLI.
(3) PANUM, Virchow's Arch., XXV, pag. 488.

questione tanto dibattuta dell' importanza dell' iperacidità nella produzione della malattia, poichè autori recentissimi affermano che, pur esistendo casi di ipercloridria senza ulcera, l'ulcera peptica si accompagna sempre all'aumentata secrezione di acido cloridrico [1]; e poichè d' altra parte si annette grande valore nelle ricerche sperimentali al fatto di trovare, insieme alle lesioni anatomiche, quelle funzionali in rapporto alla secrezione cloridrica, dobbiamo tenere questo fattore in grande considerazione. Esso sarebbe insomma uno degli efficenti, ma, secondo la teoria, da solo non basterebbe a produrre l' ulcera sé non intervenisse un' alterata azione del sistema nervoso.

Quale sia codesta peculiare influenza del sistema nervoso è stato molto discusso, e si è cercato di stabilire in vario modo: ma prima di addentrarci nella patologia, ritengo che non sarà vano studiare ciò che le ricerche di fisiologia hanno stabilito sull' importanza del sistema nervoso nelle funzioni gastriche.

Secrezioni. — Quanto all' attività secretoria dello stomaco, secondo *Pawlow* e i suoi allievi, essa sarebbe sempre funzione del sistema nervoso: i primi fenomeni secretori che appaiono nello stomaco all' infuori dell' alimentazione normale avrebbero un' origine psichica, poi l' attività secretoria delle ghiandole gastriche sarebbe mantenuta da eccitazioni riflesse che partono prima dalla mucosa gastrica, poi dalla mucosa intestinale [2]. Queste eccitazioni seguono, per arrivare alle ghiandole gastriche, la via del pneumogastrico e quella del simpatico, anche i gangli intrastomacali intervenendo a lor volta nelle funzioni secretorie stesse.

Per ciò che riguarda il pneumogastrico, numerose esperienze di eccitazione e di sezione (*Pawlow*, *Schoumow-Simanowski*, *Ushakoff*, ecc.) hanno dimostrato che esso è uno dei nervi secretori dello stomaco; ma la sezione delle branche del vago che vanno allo stomaco non sopprime la secrezione

[1] Vedi Testi, *La patogenesi neurotrofica dell'ulcera gastrica.* (Gazzetta medica italiana, 1902).

[2] Vedi J. Carvallo, *Article Estomac* nel *Dictionnaire de Phys.*, de Ch. Richet, T. V., 1902.

di un succo gastrico attivo, e solo toglierebbe la secrezione di origine psichica. Pel simpatico, si può affermare che le numerose esperienze di *Pinkus*, *Cl. Bernard*, *Schiff*, *Contejean*, ecc. ecc., non hanno condotto ad alcun risultato positivo, gli uni credendo che il simpatico presieda alla secrezione di origine gastrica e intestinale, altri che sia un nervo inibitore. Grande importanza verrebbe dunque assegnata sopratutto ai gangli intrinseci del ventricolo, e ciò non solo per via di eliminazione, ma anche per le esperienze di *Schiff* e *Contejean*, che hanno veduto continuare con una certa intensità le secrezioni gastriche anche dopo sezione di tutti i nervi che vanno allo stomaco; per quelle infine di *Brown-Séquard* e di *Golz* e *Ewald* che dimostrano non essere abolite le funzioni digestive dalla sezione rispettivamente del midollo allungato (rana) o del midollo spinale (cane).

Movimenti. — Sorvolando sull'ancor non ben definita importanza che il sistema nervoso avrebbe sull'assorbimento dello stomaco, poichè ciò ha per noi scarso interesse, vediamo ora quanto è noto riguardo ai movimenti. Anzitutto la sezione del vago, come il nostro *Ducceschi* ha dimostrato (1), diminuisce bensì la intensità dei movimenti, ma non ne altera la modalità: esperienze di eccitazione dello stesso nervo hanno d'altra parte provato che per esse non aumenta che la frequenza e l'intensità dei movimenti, anche in questo caso non essendone in alcuna guisa alterata la modalità. È anche dimostrato che il tronco del vago contiene qualche elemento inibitore, che si manifesta per via riflessa, eccitando per es. il capo centrale del vago opposto (*Morat*) o eccitando un nervo della sensibilità generale (*Wertheimer* (2)). Insomma, come nervo motore è stabilito che il pneumogastrico non fa che contribuire, con le sue fibre motrici e quelle inibitrici, a regolare i movimenti dello stomaco: è inoltre dimostrato (*Consiglio*, *Battelli*) che la recisione dello spinale abolisce la funzione motrice e quella inibitrice del vago.

(1) V. Ducceschi, *Sulle funzioni motrici dello stomaco.* (Arch. p. le Sc. med., 1897, vol. XXI, n. 5).

(2) Morat et Doyon, *Traité de phys.*, T. II, 1902, pag. 205.

Riguardo al simpatico, dopo l' estirpazione del plesso celiaco i movimenti sarebbero, secondo il *Ducceschi*, pur sempre energici e coordinati, ma assumerebbero un andamento periodico speciale. D'altra parte, l' eccitazione dello splancnico o del plesso celiaco determina dei cambiamenti di tonicità, piuttosto che dei movimenti propriamente detti; il simpatico comanderebbe essenzialmente alle fibre circolari, ma conterrebbe, come il vago, fibre inibitrici insieme alle motrici, anzi prevalentemente fibre inibitrici.

E infine, anche in rapporto ai movimenti, lo stomaco sembra essere sotto la dipendenza diretta dei gangli intrinseci: l' innervazione estrinseca dello stomaco non avrebbe cioè che una funzione regolatrice del ritmo e dell' intensità dei movimenti, ma i veri elementi di eccitazione delle fibre muscolari dello stomaco dovrebbero essere considerati i gangli intrinseci. Anche sottratto alle vie nervose che lo uniscono ai centri, lo stomaco è capace di compiere movimenti energici e anche coordinati; come la sezione dei vaghi e la contemporanea esportazione del plesso celiaco non arresterebbe affatto la digestione gastrica (*Schiff*, *Ducceschi*, *Contejean*).

Ciò premesso, apparirà logico e giustificato il desiderio di ripetere le esperienze di alcuni autori che, all' intento di portare un contributo sperimentale alla questione della patogenesi neurotrofica dell' ulcera gastrica, hanno prodotto lesioni varie del pneumogastrico e del simpatico addominale, con questo mezzo ottenendo delle alterazioni anatomiche più o meno gravi della parete gastrica ed anche delle vere ulcere. Il risultato dei miei esperimenti mi fa pensare se da taluni non si voglia ad ogni costo trovare la conferma sperimentale di fatti clinici e di teorie, che forse non hanno bisogno dell' esperimento per essere accettate, e che, ad ogni modo, non potranno mai ricevere nuova luce da risultati contraddicenti a tutte le nozioni di fisiologia che si posseggono. Chè se è vero che nelle esperienze fisiologiche la durata delle osservazioni è di regola breve, e per la manifestazione di alterazioni anatomiche non può esservi tempo sufficiente, è altresì certo che da esse viene delucidato l' intimo mecca-

nismo delle funzioni organiche: nè mai la patologia ha potuto essere in disaccordo con la fisiologia.

Desidero che sia ben chiarito il mio concetto. Risultati negativi non escludono l'ipotesi che a lungo andare malattie del sistema nervoso, o alterazioni nel dominio di una parte di questo, nei gangli intrinseci magari, possano produrre anche l'ulcera rotonda dello stomaco; ma per ora, come vedremo, spetta solo alla clinica portare argomenti in favore del concetto espresso dal *Durante* (1) che cioè i traumi, i batteri e tutti gli altri momenti eziologici chiamati in giuoco a proposito della patogenesi dell'ulcera « possono più o meno agire come cagioni determinanti, ma il processo non assume la forma anatomo-patologica e il quadro clinico classico se i tessuti dello stomaco non sono predisposti da profondi perturbamenti nella loro innervazione. »

Ed ora, dopo aver detto delle esperienze probative del *Dalla Vedova* e del *v. Jjzeren*, descriverò i risultati di quelle da me istituite, richiamando infine le moltissime condotte da altri autori sui nervi estrinseci dello stomaco, per lo più senza lo scopo precipuo di portare un contributo alla questione della patogenesi dell'ulcera rotonda.

* * *

Al Congresso della Società Italiana di Chirurgia del 1900, *Dalla Vedova* (2) espose i resultati di esperimenti sul cane, intesi a sopprimere le vie estrinseche di innervazione dello stomaco, o mediante un'ampia resezione, o mediante l'iniezione di alcool assoluto: in una serie d'esperienze resecò due o tre rami della branca dorsale del vago nella sua porzione addominale, oppure resecò la branca dorsale e vi iniettò alcool; in una seconda, resecò il ganglio celiaco sinistro o ambedue i gangli celiaci o iniettò in essi alcool assoluto; infine resecò o iniettò alcool nei grandi splancnici o nel grande splacnico

(1) Durante, *Trattato di patologia e terapia chirurgica.* (Vol. III).

(2) R. Dalla Vedova, *Ricerche sperimentali sulla patogenesi dell'ulcera gastrica.* (Arch. ed Atti della Soc. Italiana di Chirurgia, 1901) e (Arch. für Verdauugskrankh., Bd. VIII, H. 3, 1902).

sinistro. Non tenendo conto di due esperienze in cui l'autopsia fu eseguita in istato di incipiente putrefazione, di 9 altre in cui gli animali morirono di peritonite e di un'altra in cui la resezione del plesso celiaco non fu completa, restano 33 esperimenti, di cui 6 riferentisi al vago e tutti negativi, 12 al plesso celiaco con 5 risultati favorevoli (40 °/₀) e 15 al grande splacnico con 9 risultali favorevoli (60 °/₀). La durata in vita degli animali variò da 1 a 60 giorni; e la morte avvenne in un caso per emorragia interna, nella metà dei casi per esaurimento. Esaminando l'acidità totale e il contenuto in acido cloridrico libero del succo gastrico trovato nello stomaco dopo la morte dell'animale, l'autore avrebbe riscontrato talvolta un contenuto percentuale di HCl superiore a quello comunemente ammesso nel cane.

Le lesioni riscontrate nei 14 casi in cui il reperto fu positivo furono: necrosi, estese come una testa di spillo o una lenticchia; emorragie sottomucose; erosioni emorragiche; vere ulcere approfondantesi a guisa di infundibulo, con margini poco infiltrati, a fondo rivestito da un detrito necrotico; infine cicatrici superficiali, lenticolari, splendenti (2 casi). Le pareti gastriche furono trovate per lo più intonacate da muco color caffè scuro. Tutte queste lesioni erano più accentuate od esclusivamente localizzate alla regione pilorica, spesso associate nello stesso stomaco. Quelle che il *Dalla Vedova* presenta come vere ulcere a stampo con carattere essenzialmente necrobiotico anche al microscopio, e dei cui preparati dà le figure, corrispondono alla esperienza X (resezione del plesso celiaco, morte dopo tre giorni per emorragia interna; nello stomaco numerosissime placche emorragiche, quasi tutte nell'antro pilorico, e fra esse un'ulcera a stampo, grande quanto una lenticchia, a margini non rilevati, arrossati, con fondo che sembra corrispondere alla muscolare, e con mucosa sottominata verso il margine pilorico; ulcera grande come un centesimo, a fondo necrotico, nella prima porzione del duodeno); e alla esperienza XXXIX (iniezione di alcool assoluto nel grande splacnico sinistro; uccisione del cane al 18° giorno; stomaco ectasico (?); nel piloro, sulla piccola curvatura, un'ul-

cera ad anfiteatro, grande come un centesimo, che scopre la muscolare, a margini alquanto sporgenti sulla mucosa circostante; acidità totale del contenuto gastrico 7,665 °/₀₀).

Con le sue esperienze il *Dalla Vedova* ritiene quindi di aver dimostrato che nelle pareti dello stomaco del cane si può provocare la comparsa di lesioni necrotiche, emorragiche, ulcerose, le quali mostrano una nota necrobiotica caratteristica, che le ravvicina all'ulcera gastrica umana, mediante lesioni del plesso celiaco o delle sue radici toraciche (grande splacnico).

Il *v. Jjzeren* (1), afferma di essere riuscito a produrre nei conigli un'ulcera gastrica peptica cronica, a sede nella regione pilorica, e per lo più unica, e a seguirne anche il decorso durante diversi mesi, mediante la sezione del vago sotto il diaframma.

Avendo così operati venti conigli, il *v. Jjzeren* in 10 animali non trovò alcuna alterazione, in 10 altri trovò un'ulcera gastrica, i primi essendo stati uccisi metà dopo un giorno, gli altri fra 2 e 47 giorni; i secondi fra 7 e 289 giorni. I caratteri microscopici dell' ulcera furono vari a seconda dell' epoca: fra 7 e 16 giorni si avevano necrosi della mucosa e della *muscolaris mucosae*, tumefazione e proliferazione delle cellule ghiandolari e dei fondi ciechi nei dintorni dell'ulcera con infiltrazione leggiera polinucleare, mentre questa era più forte nella mucosa necrotica e nella *muscolaris-mucosae*; fra 41 e 289 giorni il fondo dell'ulcera era formato dalla sottomucosa ispessita e circondata da infiltrazione polinucleare, e le cellule ghiandolari e dei fondi ciechi erano proliferate, mentre la mucosa al margine dell'ulcera non era infiltrata. La necrosi insomma precederebbe la formazione dell' ulcera.

In un coniglio al 44° giorno si ebbe la perforazione di un' ulcera che appariva microscopicamente di data recente. Quanto alla sede, l' ulcera sopravvenne in tutti 10 i casi nella regione pilorica, e precisamente alla piccola curvatura o nelle vicinanze e alla parete anteriore. Ulcere guarite non si riscon-

(1) W. von Jjzeren, *De Pathogenese van de chronische Maagzweer.* (Weekblad van het Nederl. Tijdschr. voor Geneek, 1901, n. 9).

trarono mai. L'autore crede di poter affermare che nei suoi conigli si manifestava un crampo gastrico, constatabile alla palpazione dell'addome per una durezza speciale della regione pilorica, crampo che precederebbe la formazione dell'ulcera. Dopo morte venne saggiata l'acidità del contenuto gastrico, ma anche in conigli con ulcera non fu trovata alta.

V. Jjzeren praticò anche in 12 conigli la sezione della muscolare della *portio pylorica*, e in altri 15 la gastroenterostomia alla *Wölfler* contemporaneamente alla vagotomia bilaterale sottodiaframmatica, e potè constatare che, almeno per un tempo vario da 20 a 50 giorni, tali operazioni impediscono nella grande maggioranza dei casi lo sviluppo dell'ulcera: in tali condizioni, dice l'autore, lo stomaco è molto più molle che quando è fatta solo la vagotomia. E colla teoria del crampo gastrico, che sopravverrebbe alcuni giorni dopo la vagotomia, egli spiega la formazione dell'ulcera, la sua sede, la sua struttura; il crampo gastrico poi, sarebbe di origine riflessa per aumentata eccitabilità delle cellule gangliari dello stomaco dopo la vagotomia.

* * *

Le mie esperienze sono state dirette a ledere l'innervazione estrinseca del ventricolo, tanto nei cani, come nei conigli, mediante la resezione sottodiaframmatica dei tronchi del vago o l'esportazione di tutto il plesso celiaco. In un cane ho anche eseguito contemporaneamente questi due atti operativi. Non ho creduto necessario limitare la lesione a uno o ai due nervi splancnici, perchè essi costituiscono una delle radici del plesso celiaco, e sempre, come è facile constatare, colla esportazione di questo gli splancnici vengono sezionati; ciò nonostante il *Dalla Vedova*, come si è visto, avrebbe ottenuto maggior copia di risultati positivi con la lesione dei due, o magari anche di un solo splancnico, che non con quella di tutto il plesso celiaco!

Ho cercato, nei conigli, di controllare la eventuale presenza dello spasmo gastrico; ma ho creduto opportuno limitare ai cani lo studio dei fenomeni di secrezione, sia per non venire a conclusioni in base a un solo risultato per ogni ani-

male, dedotto, per di più, dal cadavere, sia per poter seguire per lungo tempo il comportamento della secrezione stessa.

Invero, è noto come facilmente varii nello stesso animale anche sano il grado di acidità, secondo il genere di alimentazione e il tempo decorso dall' ingestione dei cibi; senza contare che dallo stomaco del cadavere raccogliendosi quasi sempre anche lo strato più aderente alle pareti, è facile trovare un aumento dell' acidità, che non è invece reale. Per queste considerazioni ritenendo tutt' altro che probativi, in rapporto alla secrezione gastrica, tanto i risultati del *Dalla Vedova*, che quelli del *v. Jjzeren*, ho praticato in cani una fistola gastrica, ne ho raccolto il succo a distanza fissa di tempo da un pasto sempre uguale per quantità e qualità, e così ho studiato giornalmente il comportarsi dell'acidità prima e dopo la resezione dei vaghi o l'asportazione del plesso celiaco.

Viceversa, solo nei conigli, per ragioni di comodità, ho raccolto ed esaminate le urine, per quanto le eventuali alterazioni che vi avrei potuto riscontrare non avessero coll' argomento alcun rapporto diretto.

Gli animali prima dell' operazione erano tenuti per 24 ore digiuni, e ciò per lo scopo di facilitare l'intervento; come poi dimostrarono ricerche del *Marrassini* (1) pubblicate mentre queste mie erano in corso, questa precauzione contribuì forse a che non perdessi alcun animale in seguito a estirpazione del plesso celiaco.

Tecnica operatoria. — Nel descriverla credo indispensabile essere molto minuto onde metter bene in luce come ho condotto le esperienze.

A) *Conigli.* — È molto facile nel coniglio la ricerca dei vaghi sotto il diaframma; il sinistro decorre al lato anteriore dell' esofago e il destro posteriormente; e poichè il tratto sottodiaframmatico dell'esofago è lungo circa due centimetri, riesce facile, lacerata la debole aderenza che unisce l'ala sinistra del fegato al cardias, scoprire e dilacerare con due pinzette il peritoneo parietale posteriore, che riveste immediatamente l' esofago: il vago anteriore si vede senz'altro per trasparenza. Fissato l'animale su-

---

(1) MARRASSINI, *Dei fenomeni consecutivi all'estirpazione del plesso celiaco.* (Arch. p. le Sc. Mediche, vol. XXVII, 1903, n. 4).

pino sul tavolo da vivisezione, rasi i peli e disinfettata la parte con alcool, praticavo una laparotomia mediana dall'appendice xifoide in basso per circa 7 cm.; spostata quindi con compresse bollite, spremute e ancora tiepide, la massa intestinale in basso, e, previa lacerazione della lassa aderenza ricordata, il fegato in alto, mettevo in luce il campo operatorio. Appena scoperto l' esofago dilacerando il peritoneo parietale, con un uncinetto fine ed ottuso afferravo il tronco del vago sinistro, con una sonda lo liberavo per breve tratto dal lasso cellulare da cui era avvolto e quindi, fissatolo il più in alto possibile con una pinza, facendo qualche trazione sul tronco, lo sezionavo subito sopra alla pinza stessa, e di questa mi servivo per fare altre trazioni leggiere sul moncone periferico in modo da asportarne un tratto il più lungo possibile. Così anche qualche ramificazione veniva lacerata. Per la ricerca del vago destro, portavo l' uncinetto a piatto dietro l'esofago in tutta vicinanza di questo, penetrando per la breccia peritonale al lato destro dell' esofago; quando l' uncino era giunto al margine sinistro, ne volgevo la curva in avanti e strisciando contro la parete esofagea senz' altro riuscivo a uncinare e portare bene in vista, ripassando per la breccia stessa, il tronco posteriore. Di questo eseguivo poi la resezione di circa 2 cent. con le norme già esposte. I monconi centrali si vedevano dopo la sezione sfuggire prontamente in alto. Non si aveva alcuna emorragia.

L'operazione terminava con la sutura in seta delle pareti, a due piani. La ferita si proteggeva con collodion elastico.

Nelle prime esperienze usai la narcosi cloroformica; ma avendo perduto due animali nelle prime 24 ore per causa della narcosi stessa, operai in seguito ad animale sveglio, senza inconvenienti. L' atto operativo non richiede del resto che pochissimi minuti.

L' esportazione del *plesso celiaco* è pure facile, anche ad animale sveglio. Nelle prime due esperienze eseguii la laparotomia mediana, della lunghezza di circa dieci cm. e, spostato lo stomaco in alto, le anse a destra, andai alla ricerca dei gangli che, in rapporto con l'origine dell'arteria mesenterica superiore, non è difficile trovare prendendo come punto di repere la capsula surrenale.

In seguito però trovai più comodo attenermi al metodo del *Marrassini* [1] che permette di eseguire l' operazione in modo più semplice e sicuro, per quanto riuscendo anche con la laparotomia mediana a praticare l' estirpazione senza eventrare l' animale, molte possibili cause di errore nell' apprezzamento dei risultati fossero egualmente evitate.

B) *Cani.* — I cani venivano, dopo stesi sul tavolo operatorio e praticata la rasatura e pulizia della parete addominale, sottoposti a una

---

[1] Marrassini, loc. cit., pag. 105.

iniezione endoperitoneale di cloralio e morfina a scopo anestetico [1]. (Solo due cani vennero sottoposti a narcosi cloroformica). Dopo circa 5 minuti l'anestesia era completa e si poteva iniziare l'atto operativo.

Come è noto, nel cane non esiste una porzione endoaddominale dell'esofago, ma, non appena questo è penetrato attraverso l'orifizio esofageo del diaframma, termina al cardias; tuttavia, quando, eseguita la laparotomia mediana dall'appendice xifoide alla cicatrice ombellicale o anche più in basso, disposto il fegato a destra e in alto, si stiri in basso il più possibile lo stomaco (difendendo la parete gastrica anteriore e le anse intestinali con un'ampia compressa bollita e tiepida) si riesce a mettere in vista l'ultima porzione dell'esofago, rivestita dalla sierosa peritoneale piuttosto resistente e abbracciata da fibre muscolari del diaframma. Questa manovra è indispensabile per raggiungere e resecare i rami del pneumogastrico, poichè le due branche, ventrale e dorsale, di questo nervo, non appena passate attraverso l'orifizio esofageo del diaframma, formano rispettivamente il plesso gastrico anteriore e il posteriore, e non possono quindi essere aggredite che più in alto dell'orifizio esofageo. Messa dunque in luce, come ho detto, la porzione terminale dell'esofogo, praticavo con una sonda smussa una lacerazione longitudinale lunga circa 2 cm. nel peritoneo parietale posteriore, e un po'anche attraverso alle fibre muscolari diaframmatiche; appariva allora l'esofago denudato. Attraverso la breccia penetravo, come ho descritto pel coniglio, con un uncino ottuso ad un rebbo mantenendolo a piatto a contatto con la faccia anteriore dell'esofago; poi, giunto al margine sinistro, ne volgevo in alto la concavità e portando la punta contro il peritoneo parietale più o meno in alto secondo il bisogno, uncinavo con facilità la branca ventrale, stirandola poi fuori della breccia. Allora l'uncino veniva sostituito da una pinza che, afferrato il nervo, lo stirava in basso in modo da permetterne la sezione il più in alto possibile, e quindi serviva per fare trazioni perifericamente sulla branca stessa, che veniva poi in tal modo resecata per un tratto piuttosto esteso. Ciò fatto, ripassavo l'uncino attraverso la breccia peritoneale, lo giravo dietro l'esofago da destra verso sinistra, e giunto di nuovo, per questa via, al suo margine sinistro, volgevo la concavità in alto, e mi rendevo padrone così anche della branca dorsale, che, trascinata dall'uncino, veniva messa in luce benissimo fino a poterne resecare per la lunghezza di 3 cent. e più.

Con questa tecnica sono riuscito sempre a resecare le due branche senza emorragia, e senza aver mai dovuto lamentare lesioni delle pleure.

Come si vede, la resezione che ho chiamata sottodiaframmatica per indicare la via seguita per praticarla, riusciva invece *endotoracica*.

---

[1] Cloralio gr. 20, morfina cgr. 20, acqua fino a gr. 100; iniezione di 1 $^1/_2$ cc. per kg. di animale.

La piccola ferita del peritoneo parietale veniva lasciata a sè; la ferita delle pareti era ricucita con tre piani di sutura continua in seta.

Quanto al *plesso celiaco*, ho creduto opportuno di rendermi anzitutto padrone della tecnica con dissezioni sul cadavere, per esser ben sicuro di eseguirne la completa esportazione. Esso è infatti non molto facile a riconoscersi a prima vista, specialmente se il cane non è magro, e, per le molteplici connessioni che presenta coi gangli mesenterici superiori e coi gangli surrenali, pei rapporti intimi che contrae con l'artèria celiaca e anche con la mesenterica superiore, il suo isolamento presenta alcune difficoltà. Il plesso celiaco, invero, non risulta solo, nel cane, dei gangli celiaci che sono immediatamente accollati all'arteria celiaca, ma anche delle branche dei nervi splancnici che finiscono appunto in essi. Ora, queste branche, talora in numero di due per lato, altra volta riunite in una sola, partono dallo splancnico vicino all'origine dell'arteria mesenterica superiore, passando attraverso a un piccolo ganglio; per eseguire l'esportazione completa del plesso non bisogna quindi contentarsi di escidere i gangli che si trovano lungo l'arteria celiaca, ma devonsi esportare anche questi rami. L'operazione consiste insomma in una vera preparazione anatomica, finissima e delicata, della parte; i gangli inviano l'uno all'altro e ai gangli vicini filetti così numerosi e formanti una rete così fitta intorno ai vasi, che questi devonsi isolare ad uno ad uno con molta pazienza, per via ottusa; e quando si finisce, si trovano affatto denudate per un tratto più o meno lungo le arterie celiaca e mesenterica superiore. Non è a dire quanta delicatezza occorra per non lederle. Condizioni indispensabili sono la narcosi profonda dell'animale, e un'assistenza intelligente; il cane non deve essere grasso; la laparotomia deve essere piuttosto ampia.

Ciò premesso, la tecnica usata ha bisogno di poche spiegazioni: eseguita la laparotomia mediana, con larghe compresse sterilizzate e tiepide (escluso qualunque antisettico) spostavo e tenevo protetta la massa intestinale a destra, lo stomaco alquanto in alto. Trovata, con grande facilità, la capsula surrenale, scoprivo, subito al di sopra, l'arteria mesenterica superiore e il tronco celiaco, fra cui traspare, attraverso il foglietto sieroso mesenteriale, il ganglio celiaco sinistro. Con pinzettine quali si usano in oculistica, laceravo allora delicatamente questo foglietto, e, denudato il ganglio, lo afferravo con una pinza a denti munita di apparecchio per esser mantenuta chiusa. Mentre l'assistente si incaricava di mantenere a posto le compresse e libero e asciutto il campo, con la sinistra afferrata la pinza, mediante una sonda ottusa via via isolavo e seguivo le ramificazioni nervose che l'assistente spesso doveva mantenere in evidenza afferrandole con un uncinetto ottuso a un rebbo; quando occorreva per poter procedere oltre, con la punta di una forbicina si tagliavano le ultime connessioni coi plessi vicini e con i nervi splancnici. I filetti anastomotici coi plessi gastrici del vago, ve-

nivano seguiti il più possibile e spesso, con trazioni praticate sui sottili nervi ben isolati, si potevano asportare in totalità o quasi.

Non avvennero mai emorragie, nè si dovettero praticare legature. La ferita veniva chiusa con un triplice piano di sutura continua di seta, e sopra si spalmava uno strato di collodion.

Gli animali, una volta rimessi dalla narcosi, non mostrarono mai di risentirsi dell'operazione subita; dopo due o tre giorni, durante i quali mangiavano di mala voglia e poco, l'appetito ritornava; spesso anzi, in ispecie dopo l'estirpazione del plesso celiaco, i cani furono più voraci di prima e quasi tutti aumentarono in peso. Nessun animale morì per eventramento; nè perdetti alcun cane per peritonite: le ferite guarirono per prima e tutti i cani furono uccisi, a intervalli varii dall'atto operativo, per dissanguamento, metodo che mi parve il migliore per escludere ogni causa d'errore. Le autopsie furono tutte eseguite sul cadavere ancora caldo; i pezzi raccolti per gli esami istologici venivano immediatamente fissati come diremo in appresso.

Debbo aggiungere che dei gangli celiaci esportati, sia ai conigli che ai cani, venne controllata la natura con l'esame microscopico; e inoltre che non mi fu mai possibile, all'autopsia, controllare l'assenza del plesso celiaco, perchè l'atto operativo è così minuto ed esteso e il tessuto di cicatrice neoformato aderisce così strettamente ai vasi e al peritoneo posteriore ecc., che la dissezione non può condurre ad alcun risultato.

Due parole da ultimo sulla tecnica usata per praticare la *fistola gastrica:* il metodo che mi corrispose meglio e che usai negli animali sottoposti a queste esperienze, fu quello di *Hahn.* Praticato un breve taglio laparotomico mediano subito sotto l'appendice xifoide, penetravo con due dita in cavità e fissavo così il punto della parete laterale sinistra, in corrispondenza dell'ultimo spazio intercostale fra le coste vere, dove volevo praticare l'apertura. Più in alto non si può andare senza correr rischio di penetrare nella pleura. Ciò fatto, col bisturi eseguivo nel suddetto spazio una incisione parallela alle coste, lunga circa 1 $^1/_2$ cm., fino ad aprire la cavità peritoneale in corrispondenza del dito interno; il peritoneo veniva fissato con due pinze, poi attraverso la breccia veniva condotto all'esterno un punto della parete gastrica anteriore scelto quanto più possibile in alto verso il cul di sacco sinistro, e veniva fissato con una pinza di *Kocher.* Richiusa la ferita laparotomica con un triplice piano di sutura, fissavo il cono di parete gastrica al peritoneo e ai muscoli intercostali con una sutura continua siero-muscolare; quindi incisa la parete in modo da lasciar un'apertura permeabile a un tubo a drenaggio del diametro di poco più che $^1/_2$ cm., eseguivo una sutura fra cute e parete stessa a tutto spessore in modo che rimaneva scoperto un tratto di mucosa ad imbuto. Dopo quarantott'ore cominciavo il sondaggio della fistola, che rifacevo poi quo-

tidianamente tre quarti d'ora dopo l'ingestione di un pasto di *Ewald*. Ricorsi a questo, perchè potei convincermi che le oscillazioni nell'acidità del succo gastrico dopo l'ingestione di un pasto misto di carne e minestra, anche se sempre press'a poco uguale, erano notevolissime nello stesso animale, anche ritirando il succo sempre nello stesso momento dopo il pasto. Che se l'acidità non è, dopo il pasto di *Ewald*, così forte come dopo l'ingestione di carne, appunto per questo sarebbe stato più facile apprezzare gli eventuali aumenti dell'acidità stessa.

Le fistole così praticate si mantennero sempre continenti per un tempo lunghissimo, in grazia al giornaliero sondaggio; mai avvenne che si allargassero e l'animale perdesse per questa via il contenuto gastrico. La fistola inoltre fu sopportata bene dai cani, e non fu mai causa di qualche alterazione anatomica delle pareti del ventricolo.

Qualche giorno dopo praticata la fistola (10-12), quando già avevo avuto un criterio sul comportarsi della secrezione normale, praticavo di nuovo la laparotomia per eseguire la vagotomia o la resezione del plesso celiaco, quella riuscendo alquanto difficoltata dalla preesistente fistola, questa invece potendosi praticare altrettanto bene.

Esami quotidiani degli animali in esperimento. — Questi riguardano, nei conigli, le orine, nei cani con fistola gastrica il succo raccolto con le precauzioni suddescritte. Ho creduto privo di valore esaminare le urine nei cani per una sola volta, raccogliendole all'autopsia; e quindi, non avendo opportunità di raccoglierla giornalmente, ho preferito rinunciarvi.

Quanto alle orine dei conigli, tenevo conto della quantità e ricercavo l'albumina, lo zucchero, l'urea, l'acetone; l'albumina mediante ebollizione previa filtrazione e aggiunta di acido acetico; lo zucchero col reattivo di *Nyländer;* l'urea col metodo dell'ipobromito sodico, e infine l'acetone secondo il metodo di *Legal* e con quello di *Lieben* sul distillato. Tali ricerche non vennero prolungate per molto tempo per ciascun animale a causa del risultato negativo avuto costantemente; quanto poi all'acetone traccie possono riscontrarsi anche in animali sani.

Il succo gastrico, raccolto come fu detto, veniva filtrato, e quindi ricercavo con la reazione di *Günzburg* e con le cartine di congo la presenza di acido cloridrico, che poi, se del caso, dosavo secondo il metodo di *Mintz.* L'acido lattico veniva ricercato secondo *Uffelmann*, sull'estratto etereo disseccato e ripreso con acqua.

Tecnica microscopica. — I frammenti di parete gastrica destinati a esame microscopico sono stati fissati parte in liquido di *Müller*, parte in *Zenker* o in sublimato-alcoolico-acetico, poi induriti nella serie degli alcools e inclusi in celloidina o in paraffina. I pezzi fissati in *Müller* sono stati trattati secondo il metodo *Marchi* per la ricerca di eventuali fatti degenerativi nelle fibre nervose intrinseche e della degenerazione grassa nelle cellule ghiandolari. Del resto, come colorazioni, sono state

usate le comuni: carminio litico, hämalaun, e sopratutto ematossilina-eosina.

Esperimenti personali. — Le esperienze, per evitare inutili ripetizioni, verranno ordinate non secondo la loro data, ma secondo il tempo vissuto dagli animali dopo l'operazione. Dirò prima delle esperienze riguardanti la resezione dei vaghi, quindi delle estirpazioni del plesso celiaco.

A. — Resezioni sottodiaframmatiche dei vaghi.

1. — Cani.

Esperienza I. — Durata giorni 3 (17-20 giugno 1908). — Cane pastore kg. 10. Resezione dei vaghi sottodiaframmatica. Il cane ha ripreso dopo 48 ore l'aspetto normale; ha appetito, è vispo. Ucciso, non si riscontra alcuna alterazione della parete gastrica (controllo microscopico, su un frammento della regione pilorica, piccola curvatura).

Esperienza II. — Durata giorni 6 (25 aprile, 1 maggio 1908). — Cagna di kg. 17,500. Vagoresezione bilaterale. Nulla di notevole fino al 6° giorno, allorchè, essendole stata aperta alquanto la ferita da un altro cane in rissa, si uccide senz'altro.

Autopsia. — Peritoneo sano, lasse aderenze nei dintorni dell'orifizio esofageo del diaframma fra fegato e stomaco, che è quasi vuoto di cibo. I monconi centrali delle branche nervose resecate sono retratti in alto, lungo l'esofago, e terminano con un piccolo rigonfiamento a clava. Alla faccia interna dello stomaco si trovano in corrispondenza della parete anteriore a 3 $^1|_2$-4 cm. circa al disopra del piloro, e 2 $^1|_2$ cm. dalla grande curvatura, alcune piccole ecchimosi che sembrano sottomucose.

Reperto microscopico. — Piccoli stravasi superficiali posti fra tubi ghiandolari sani: in essi si riconosce ancora la forma dei globuli rossi, che hanno in parte perduta la emoglobina. Sottomucosa sana.

Esperienza III. — Durata giorni 30 (17 giugno-16 luglio 1908). — Cane térrier bastardo kg. 8. Vagoresezione bilaterale. Nei primi quattro giorni nulla di notevole, all'infuori delle feci che sono diarroiche, poi per quattro giorni il cane, subito dopo i pasti, cade in preda a dolori piuttosto vivi di durata varia, per cui grida e si agita. Il 25 giugno i dolori sono scomparsi e in seguito null'altro di notevole offre il decorso postoperativo. Al momento dell'uccisione, peso kg. 10.

Autopsia. — Neuroma d'amputazione in corrispondenza del moncone centrale della branca posteriore del vago. La branca anteriore presenta un rigonfiamento in corrispondenza del punto di sezione, e da esso partono due filuzzi che si portano in basso lungo l'esofago, ma non si riesce a scoprire se vanno ad anastomizzarsi con rami periferici.

Lo stomaco è assolutamente normale.

Esperienza IV. — Durata giorni 31 (4 agosto-4 settembre 1903). — Cane bastardo kg. 9.300. Vagoresezione bilaterale. Al momento in cui si uccide, peso kg. 9. Nulla di notevole nel decorso post-operativo.

Autopsia. — Stomaco molto disteso da cibo. In corrispondenza della mucosa si nota nella piccola curvatura, alla regione pilorica, una ecchimosi sottomucosa, estesa circa $^1|_2$ cm., di color bruno, a margini irregolari, rotondeggianti; altre due ecchimosi sottomucose si trovano nella parete anteriore, vicino alla piccola curvatura, a 3 cent. dal cardias, appena più estese della precedente e con gli stessi caratteri.

I monconi dei vaghi terminano con un rigonfiamento a clava, ai lati dell'esofago, nella cavità toracica.

Esame microscopico. — Anche qui le ecchimosi apparentemente sottomucose corrispondono a stravasi nello spessore della mucosa fra tubulo e tubulo ghiandolare; gli elementi sanguigni sono più o meno ben conservati, non vi ha infiltrazione parvicellulare circostante. Nel tratto dove l'infiltrazione è più estesa, sono male colorabili i nuclei delle cellule ghiandolari, che invece sono sanissime vicino ai piccoli stravasi.

Esperienza V. — Durata giorni 43 (23 giugno-5 agosto 1903). — Cane da guardia, kg. 10. Vagoresezione bilaterale. Disappetenza i primi due giorni. Al momento dell'uccisione peso kg. 11.200.

Autopsia. — Monconi delle branche nervose sezionate, rigonfiati all'estremità: da quello anteriore parte e si dirige in basso lungo l'esofago un esile filamento. Lo stomaco presenta la mucosa affatto normale; a 2 cm. sopra l'orifizio pilorico, in vicinanza della piccola curvatura, sembra di osservare due punti estesi come una lenticchia di una lucentezza speciale come di cicatrici superficialissime, ma il reperto microscopico non rivela nulla di abnorme.

Esperienza VI. — Durata giorni 73 (20 giugno-2 settembre 1903). — Cane volpino di kg. 8.

Il 10 giugno fistola gastrica secondo *Hahn*.

Esame del succo gastrico dal 12 al 20 giugno :

Giugno	Acidità totale °/oo	Percentuale d'acidità				
12	1.241	34	HCl libero	assente.	Acido lattico	assente
13	1.314	36	»	»	»	»
14	2.00	55	»	»	»	»
15	1.67	46	»	tracce	»	»
16	1.16	32	»	assente	»	»
17	1.53	42	»	»	»	»
18	1.314	36	»	»	»	»
19	1.67	46	»	»	»	»
20	vagoresezione	bilaterale.				
22	1.533	42	HCl libero	assente.	Acido lattico	assente

Giugno	Acidità totale °/₀₀	Percentuale d'acidità	
23	1.460	40	HCl libero assente. Acido lattico assente
	(Un'ora e mezzo dopo un piccolo pasto carneo).		
24	1.168	32	HCl libero assente. Acido lattico assente
25	1.168	32	» » » »
26	1.971	54	» » » »
27	1.460	40	» » » »
29	4.526	124	» tracce evidenti » »
30	2.73	75	» assente » »
Luglio			
1	2.482	68	» » » »
3	3.942	108	» presente (0.73 °/₀₀) » »
6	2.774	76	» assente » »
7	4.38	120	» tracce » »
8	4.927	135	» 1.27 °/₀₀ » »
11	5.112	140	» tracce » »
		(3 ore dopo un pasto carneo).	
13	2.55	70	HCl libero assente. Acido latteo assente
14	3.65	100	» » » »
17	3.796	104	» » » »
19	2.55	70	» » » »
20	2.03	56	» » » »

Si cessa l'esame del succo gastrico, lasciando chiudere la fistola. Il 2 settembre il cane pesa kg. 9.

Ucciso, si riscontra un esile filamento che prolunga in basso i due monconi centrali rigonfiati delle branche nervose. Alla regione pilorica, in corrispondenza della piccola curvatura, a un cent. dall'orifizio pilorico, si trova una superficie estesa $^1/_2 \times {}^3/_4$ cm. a bordi irregolari, di colorito rosso grigiastro, alquanto depresso; due piccole depressioni estese come testa di spillo si trovano rispettivamente a 1–1,5 cm. dalla precedente, in corrispondenza della parete anteriore.

L'esame microscopico rivela una semplice depressione della mucosa in queste zone: le ghiandole sono meno alte che all'intorno, ma sono affatto normali.

Esperienza VII. — Durata giorni 76, (18 giugno-2 settembre 1903). — Cane bastardo terrier del peso di kg. 12. Vagoresezione bilaterale. Nulla di notevole nel decorso post-operativo. Al momento dell'uccisione peso kg. 11,200.

Autopsia: monconi retratti in alto, terminanti col solito rigonfiamento. Stomaco assolutamente normale, disteso da cibo.

Esperienza VIII. — Durata giorni 100 (25 maggio-2 settembre 1903). — Cane volpino, kg. 13. Vagoresezione bilaterale. Decorso post-operativo

regolare. Il cane ha molto appetito e mangia abbondantemente. Quando si uccide pesa kg. 14.

Autopsia. — Monconi centrali rigonfiati, avvolti in tessuto cicatriziale. Stomaco normale.

Esperienza IX. — Durata mesi 6 (14 marzo-14 settembre 1903). — Cane mops, kg. 5. Vagoresezione bilaterale. Il cane, notevolmente ingrassato, pesa al momento dell' uccisione kg. 7,200.

Autopsia. — Monconi nascosti in un tessuto biancastro di cicatrice; non sembra che ne dipartano filamenti verso il basso. Stomaco affatto normale.

2. — Conigli.

Esperienza X. — Durata ore 16 (23 novembre 1902). — Coniglio di gr. 1130. Vagoresezione bilaterale. L' animale muore probabilmente in causa della narcosi.

Autopsia: Stomaco normale, modicamente ripieno.

Esperienza XI. — Durata giorni 1 (25-26 novembre 1902). — Coniglio di gr. 3120. Vagoresezione bilaterale. Anche questo muore in seguito alla narcosi.

Autopsia. — Stomaco pieno di materiale rosso-bruno quasi caffeano; tutta la parete anteriore del corpo presenta una tinta rosso-scura, come da emorragia diffusa, della mucosa; la superficie posteriore è normale. Mucosa della regione pilorica normale.

Esame microscopico. — La mucosa del corpo, faccia anteriore, presenta una diffusa infiltrazione di globuli rossi per lo più ancora ben conservati, che non solo occupano gli spazi fra ghiandola e ghiandola, ma invadono anche il lume dei tubi ghiandolari stessi; le cellule ghiandolari di queste zone non formano più un rivestimento continuo, ma sono dissociate, i nuclei assumono male le sostanze coloranti. Nelle altre zone sono invece normali. L' infiltrazione sanguigna non si estende alla *muscolaris mucosae,* nè alla sottomucosa.

Esperienza XII. — Durata giorni 4 (13-17 dicembre 1902). — Coniglio di gr. 1100, urine in quantità variabili da 200 a 335 cc. per giorno, senza albumina, nè zucchero, nè acetone (una sola volta tracce); urea 5,67-7,9 $^{0}|_{00}$. Vagoresezione bilaterale. Dopo l' operazione il coniglio mangia con appetito; nelle urine nessuna modificazione qualitativa; solo alquanto più scarsa.

Ucciso dopo 4 giorni, si riscontra lo stomaco modicamente pieno, senza alcuna alterazione. (La mucosa e gli altri strati, normali anche al microscopio).

Esperienza XIII. — Durata giorni 13 (4-17 dicembre 1902). — Coniglio del peso di gr. 1095. — Vagoresezione bilaterale.

Nessuna alterazione nelle urine, (una volta, tre giorni dopo la va-

gotomia, tracce di acetone). La palpazione dello stomaco attraverso le pareti addominali, non dà alcun risultato positivo. All'autopsia, stomaco affatto normale.

Esperienza XIV. — Durata giorni 14 (2-16 dicembre 1902). — Coniglio di gr. 2200. Urine normali per qualità; quantità varia fra 250 e 360 cc. Vagoresezione bilaterale. Dapprima appetito diminuito; palpazione dello stomaco negativa. Poi l'appetito riprende. Le urine, più scarse nei primi giorni ritornano poi alla norma e non presentano componenti anormali.

Ucciso (peso gr. 2080) non si ritrova alcuna alterazione nello stomaco: mucosa affatto normale (controllo microscopico).

Esperienza XV. — Durata giorni 45 (20 gennaio-4 marzo 1903). — Coniglio albino gr. 1130. Nulla a carico delle urine. Vagoresezione bilaterale. Nessun componente anormale nelle urine dopo l'operazione. L'animale mangia con appetito e aumenta di peso.

Quando si uccide, pesa gr. 2100, e non presenta alterazioni a carico dello stomaco (come l'esame microscopico conferma). I monconi dei vaghi terminano in un tessuto cicatriziale molto resistente.

Esperienza XVI. — Durata giorni 47 (3 gennaio-19 febbraio 1903). — Coniglio gr. 1470. Vagoresezione bilaterale. Anche questo animale dopo l'operazione mangia con avidità e aumenta in peso; urine normali. Al momento dell'uccisione pesa gr. 1680; i vaghi resecati terminano in seno a un tessuto cicatriziale. La mucosa gastrica appare normale; anche in una zona della grande curvatura dove essa appare per l'estensione di una moneta da 5 cent. grigiastra, atrofica, il microscopio non rivela alcuna alterazione.

Esperienza XVII. — Durata giorni 59 (7 febbraio-7 aprile 1903). — Coniglio del peso di gr. 1470. Vagoresezione bilaterale. Esami delle urine sempre negativi in rapporto a componenti abnormi (tracce di acetone in due esami, a distanza diversa dall'operazione). Ucciso l'animale (peso gr. 2220) non si ritrova alcuna alterazione della mucosa e del resto delle pareti gastriche.

Esperienza XVIII. — Durata giorni 66 (13 dicembre 1902-17 febbraio 1903). — Coniglio di gr. 1280. Vagoresezione bilaterale. Nelle prime 24 ore anuria; poi urine normali per quantità e qualità. Quando si uccide, il coniglio pesa gr. 1420. I monconi dei vaghi sono avvolti nel solito tessuto resistente di cicatrice. Mucosa gastrica normale ovunque, fuorchè in un punto in corrispondenza dell'antro pilorico, alla piccola curvatura, distante cm. 1, 8 dall'orifizio pilorico, dove si nota un affondamento della mucosa a guisa di cicatrice triangolare, grossa appena come piccola capocchia di spillo, con contorni leggermente rilevati e più pallidi del resto della mucosa. In corrispondenza del punto avvallato, il colorito è grigio scuro.

Esame microscopico. — Questa piccola zona corrisponde a un tratto di tessuto connettivo adulto che occupa tutta l'altezza della mucosa,

ma è specialmente sviluppato nella metà prossima alla superficie libera, mentre verso la sottomucosa fra i fasci di connettivo si ritrovano ancora dei residui ghiandolari a struttura normale, appena schiacciati dal connettivo stesso. Mentre poi da un lato havvi una sottile zona composta di cellule polinucleari al limite fra connettivo e mucosa normale, dall'altro non havvi alcun segno di reazione. Qualche polinucleare anche fra il tessuto connettivo, assieme a cellule ghiandolari necrotiche. Sottomucosa in questo punto e nel resto normale. Normale anche la mucosa nelle altre zone esaminate.

Esperienza XIX. — Durata giorni 88 (7 febbraio-6 maggio 1903). — Coniglio di gr. 1370. Vagoresezione bilaterale. Nei primi tre giorni nelle urine tracce di albumina che poi scompaiono definitivamente. Ucciso (peso gr. 1750), si trovano i monconi dei vaghi terminanti in un rigonfiamento a 1 $^1/_2$ cm. sopra il cardias; lo stomaco presenta la mucosa sana fuorchè in un punto in corrispondenza della parete anteriore al limite dell'antro pilorico, a cm. 1 $^1/_2$ dalla grande curvatura, dove si nota un affondamento della mucosa, di colore brunastro, profondo circa un mm. ed esteso 4 mm.

Esame microscopico. — Non si osserva che un avvallamento della superficie della mucosa senza alcuna alterazione delle cellule di rivestimento, nè delle cellule ghiandolari; le ghiandole appaiono più brevi che nelle parti circostanti, ma a struttura perfettamente normale.

Esperienza XX. — B. Durata giorni 120 (3 dicembre 1902-3 aprile 1903). — Coniglio di gr. 2120. Vagoresezione bilaterale. Nulla a carico delle urine.

All'autopsia. — (Peso gr. 2,300) si riscontrano i monconi dei vaghi terminanti all'orifizio esofageo del diaframma in un tessuto di cicatrice. Stomaco affatto normale.

B. — Estirpazioni del plesso celiaco.

1. — Cani.

Esperienza XXI. — Durata giorni 3 (26-29 giugno 1903). — Cagna del peso di kg. 18. Dopo l'operazione appetito scarso; uccisa, si trova lo stomaco affatto normale.

Esperienza XXII. — Durata giorni 6 (6-12 luglio 1903). — Cane del peso di kg. 14. Dalla fistola gastrica praticata il 26 giugno, si ricava un succo coi seguenti caratteri:

Giugno	Acidità totale °/₀₀	Percentuale d'acidità				
28	1.97	54	HCl libero	assente.	Acido lattico	assente
29	1.168	32	»	»	»	»
30	2.73	75	»	»	»	»

Luglio	Acidità totale $^0/_{00}$	Percentuale d' acidità				
1	3.28	90	HCl libero	tracce.	Acido lattico	assente
2	2.92	80	»	assente	»	»
3	2.03	56	»	tracce	»	»
4	1.64	45	»	assente	»	»
5	2.55	70	»	»	»	»

6 Estirpazione del plesso.

7 Il cane è abbattuto, non mangia.

8 Buone le condizioni generali; il cane si è nutrito con un po' di latte. Con la sonda si estraggono 2 cc. di succo denso, grigio rossastro, che dà evidentissime le reazioni qualitative dell'HCl libero. Acidità totale 4.38 $^0|_{00}$. Percentuale di acidità 120 $^0|_0$. HCl libero 1.16 $^0|_{00}$. Non acido lattico.

9 Il cane ha mangiato, rifiuta il pasto di Ewald e si nutre con carne. Acidità totale 4.015 $^0|_{00}$. Percentuale di acidità 110 $^0|_0$. HCl libero presente 0.91 $^0|_{00}$. Non acido lattico.

10 Acidità totale 3.55 $^0|_{00}$. Perc. 97.5 $^0|_0$. HCl libero tracce. Non acido lattico.

11 (6 ore dopo un pasto carneo). Acidità totale 4.56 $^0|_{00}$. Percentuale di acidità 125 $^0|_{00}$. HCl libero 1.44 $^0|_{00}$. Acido lattico assente. Il succo cola limpidissimo e tenue, con scarsissimi residui alimentari.

12 Essendo alquanto slabbrata la ferita, per evitare complicazioni si uccide il cane: peritoneo sano: stomaco normale, all'infuori di due zone estese poco più che una testa di spillo, nell'antro pilorico, alla piccola curvatura, dove si ha una leggiera infiltrazione emorragica della mucosa.

Esame microscopico. — In questi punti si trova nel connettivo interghiandolare, molto superficialmente, qualche globulo rosso stravasato e pigmento ematico, e all'intorno ghiandole perfettamente normali.

Esperienza XXIII. — Durata giorni 8 (5-13 agosto 1903). — Cane di kg. 7,500. All' autopsia si riscontra lo stomaco perfettamente normale.

Esperienza XXIV. — Durata giorni 13 (10-23 luglio 1903). — Cane volpino di kg. 7. Disappetenza nelle prime 24 ore. Stomaco all' autopsia affatto normale (controllo microscopico).

Esperienza XXV. — Durata giorni 25 (10 agosto-4 settembre 1903). — Cane bastardo di kg. 4,500. Nel decorso post-operativo nulla di speciale; il cane ha appetito, ma non molto vivo. All' autopsia si riscontrano alcune piccole ecchimosi sottosierose nella parete anteriore del corpo dello stomaco, due nella regione pilorica, e tre nella parete posteriore del corpo. Mucosa affatto normale.

Esperienza XXVI. — Durata giorni 34 (4 agosto-7 settembre 1903). — Cane barbone nero kg. 9,500.

Il 24 luglio si pratica la fistola gastrica.

Il 26 luglio, acidità totale 1,96 °/₀₀. Percentuale d'acidità 54 °/₀. Non acido cloridrico libero, nè acido lattico.

Luglio	Acidità totale °/₀₀	Percentuale d'acidità				
27	1.64	45	HCl libero	assente.	Acido lattico	assente
28	2.37	65	»	traccie	»	»
29	1.46	40	»	assente	»	»
31	1.82	50	»	»	»	»
Agosto						
2	2.5	70	»	»	»	»
3	1.82	53	»	»	»	»

4 Estirpazione del plesso.

Nei primi tre giorni il cane mangia poco e di mala voglia. Il succo fu estratto il giorno 6, essendo il cane a digiuno; in seguito non si rifiutò di mangiare il pasto di *Ewald* ogni mattina a digiuno. Non si riscontrò mai acido lattico.

Agosto	Acidità totale °/₀₀	Percentuale d'acidità		
6	1.46	40	HCl libero	0.215 °/₀₀
7	2.295	63	»	0.438 °/₀₀
8	3.139	86	»	assente
9	2.70	74	»	»
10	2.92	80	»	»
11	2.299	63	»	»
12	2.5	70	»	»
13	2.375	65	»	»
14	3.65	100	»	traccie [1]
15	2.628	72	»	»
16	2.7	74	»	»
17	2.92	80	»	0.9125 °/₀₀
18	2.19	60	»	assente
19	2.04	56	»	»
20	4.85	133	»	1.20 °/₀₀
21	2.92	80	»	assente
22	1.825	50	»	»
23	2.05	70	»	traccie
24	4.38	120	»	»

[1] Lo stesso giorno, tre ore dopo un pasto di carne e minestra, fu fatto un altro esame del succo gastrico, con risultato perfettamente uguale.

Agosto	Acidità totale ‰	Percentuale d'acidità		
25	1.562	45	HCl libero	assente
26	1.825	50	»	»
27	2.44	68	»	»
28	3.285	90	»	1.45 ‰

Si cessa di esaminare il succo, e il 7 settembre si uccide il cane (peso kg. 9).

A carico delle pareti gastriche non si trovano che alcune ecchimosi mucose puntiformi, e cioè tre alla regione pilorica, vicino alla piccola curvatura, quattro alla parete anteriore nel corpo dello stomaco, e quattro alla parte media della piccola curvatura.

L' esame microscopico in corrispondenza di questi punti dimostra, come nei casi precedenti, piccoli stravasi nel connettivo interghiandolare, costituiti da accumuli di globuli rossi in gran parte ben conservati. La sede è molto superficiale; negli strati profondi della mucosa nessun fatto anormale.

Esperienza XXVII. — Durata giorni 40 (5 agosto-14 settembre 1903). — Cane del peso di kg. 6,600 — prima d'essere ucciso kg. 7. Nel decorso post-operativo nulla di notevole. All'autopsia si riscontra lo stomaco modicamente dilatato, con una strozzatura marcata tra corpo e regione pilorica — nella mucosa, del resto normale, si riscontra una ecchimosi puntiforme estesa alla sotto-mucosa, nella regione pilorica, in corrispondenza della parete posteriore.

Esame microscopico. — Reperto analogo a quello del caso precedente.

Esperienza XXVIII. — Durata giorni 48 (18 luglio-14 settembre 1903). — Cagna setter bastarda kg. 16.

L' 8 luglio si pratica la fistola gastrica.

Luglio	Acidità totale ‰	Percentuale d'acidità		
11	2.73	75	HCl libero	assente
12	2.48	68	»	tracce
13	1.46	40	»	assente
14	1.89	52	»	»
15	1.38	38	»	»
16	2.84	78	»	»
17	1.64	45	»	»
18	Estirpazione del plesso. Il cane si risente pochissimo dell'operazione e riacquista subito l'appetito.			
19	1.095	30	»	»

Luglio	Acidità totale ‰	Percentuale d'acidità		
20	5.402	148 (1)	HCl libero	traccie
21	5.84	160 (1)	»	1.168 ‰
22	4.27	117 (1)	»	1.168 ‰
23	4.927	135 (1)	»	2.68 ‰
24	2.84	78	»	0.36 ‰
25	2.77	76	»	0.72 ‰
26	1.71	47	»	assente
27	1.97	54	»	»
28	1.36	40	»	0.162 ‰
29	2.72	80	»	0.69 ‰
30	1.36	40	»	assente
31	3.46	95	»	0.73 ‰
Agosto				
2	4.81	132 (1)	»	2.04 ‰
3	2.99	63	»	assente
4	5.20	143	»	1.9 ‰
5	2.190	60	»	assente
6	2.67	73.3	»	»
7	5.913	163	»	0.219 ‰
8	2.19	60	»	assente
9	2.70	74	»	»
10	3.285	90	»	tracce
11	1.95	30	»	assente
12	2.19	60	»	»
13	1.64	45	»	»
14	4.38	120	»	1.46 ‰
16	3.3	92	»	assente
17	2.19	60	»	»
18	1.82	50	»	»
19	3.65	100	»	»
20	si ricava scarsissima quantità di succo		»	abbondante
21	4.38	120	»	assente
22	2.5	70	»	»
23	1.825	50	»	»
24	3.13	86	»	»
25	2.19	60	»	»
26	2.73	75	»	»
27	2.92	80	»	tracce
28	2.5	70	»	0.73 ‰
29	2.19	60	»	assente

(1) Tre ore dopo un pasto in parte carneo.

Mai fu riscontrato acido lattico.

4 settembre, si uccide il cane (peso kg. 15).

Le pareti gastriche si presentano affatto normali in tutta la loro estensione.

L'esame microscopico di un tratto di parete del corpo, e di un frammento appartenente alla regione pilorica, non rivela alcuna modificazione nella fine struttura delle cellule ghiandolari, nè di quelle di rivestimento. Negativa la ricerca col metodo *Marchi.*

Esperienza XXIX. — Durata giorni 50 (10 agosto-30 settembre 1903). — Cagna di kg. 5, nessuna modificazione nel peso: appetito come prima dell'operazione. All'autopsia stomaco normale.

Esperienza XXX. — Durata giorni 61 (21 luglio-21 settembre 1903). — Cane barbone di kg. 16; nei primi 2 giorni dopo l'estirpazione del plesso, anoressia; poi appetito normale. Al momento dell'uccisione peso kg. 17.

Autopsia: una ecchimosi estesa quasi come moneta di un centesimo nella mucosa della parete posteriore.

Esame microscopico: stravaso molto superficiale, abbastanza recente, come è dimostrato dai globuli rossi ancor conservati in copia, per quanto in gran parte poveri di emoglobina; i tratti di tuboli ghiandolari fra cui sono interposti, hanno cellule con nucleo poco colorabile e protoplasma in modo uniforme granuloso. Nel resto mucosa normale; non si scopre alcuna fibra nervosa degenerata col metodo *Marchi.*

Esperienza XXXI. — Durata mesi 4 (7 agosto, 5 dicembre 1903). — Cane pastore kg. 15. Dopo l'estirpazione l'animale resta alquanto abbattuto, ma al 2° giorno mangia già con appetito.

Quando si uccide pesa kg. 15,5. All'autopsia non si riscontra alcuna alterazione delle pareti gastriche; l'esame microscopico dà gli stessi risultati che nell'esperienza XXVIII.

2. — Conigli.

Esperienza XXXII. — Durata giorni 11 (3-14 gennaio 1903). — Coniglio di kg. 1,230. — Urine con tracce di albumina nei primi tre giorni dopo l'estirpazione del plesso; tracce di acetone tanto prima che dopo l'operazione, non però costanti; feci normali, formate. Quando si uccide, il peso è di kg. 1,150. Stomaco affatto normale.

Esperienza XXXIII. — Durata giorni 31 (5 agosto-5 settembre 1903). Coniglia di gr. 2450.

Dopo l'operazione non si è mai notata albumina nelle urine. Nei giorni 7 e 21 agosto tracce di acetone; non zucchero; urea oscillante fra limiti piuttosto ampi (3,3-10,4 ‰) come del resto avveniva prima dell'operazione. Quantità varia fra 200 e 370 cc. nelle 24 ore.

La coniglia si uccide il 5 settembre; peso gr. 2500; stomaco affatto

normale; nessuna alterazione constatabile sia macro- che microscopicamente. Negativa la ricerca col metodo *Marchi*.

Esperienza XXXIV. — Durata giorni 31 (5 agosto-5 settembre 1903). — Coniglio di gr. 2250. Questo animale si comporta come il precedente riguardo alle urine; anche qui tracce leggere e temporanee di acetone. Al momento dell'uccisione il coniglio pesa gr. 2330. Stomaco normale; reperti come nell'esperienza XXXIII.

Esperienza XXXV. — Durata giorni 45 (15 giugno-30 luglio 1903). — Coniglio del peso di gr. 2650. Urine in 24 ore oscillanti tra 120 e 350 cc. albumina, zucchero, acetone assenti. N. totale gr. 1,89-2,30 il giorno. Dopo l'estirpazione del plesso, nessuna modificazione apprezzabile. L'azoto totale sale a un massimo di gr. 3,04 nelle 24 ore; non si riscontra mai acetone.

Il 30 luglio il coniglio pesa gr. 2400. All'autopsia si riscontra in corrispondenza della regione pilorica, immediatamente vicino all'orifizio, una zona estesa circa come una testa di spillo in cui la mucosa, di aspetto affatto normale, è situata a un livello alquanto inferiore che nelle parti circostanti; la muscolare offre al taglio una resistenza alquanto superiore che nel resto della regione pilorica.

L'esame microscopico rivela in questa zona una limitata infiltrazione parvicellulare nella sotto-mucosa, estesa anche alla *muscolaris mucosae* non però alle altre tonache. La mucosa in corrispondenza è alquanto più bassa che nelle altre parti vicine. Del resto, mucosa perfettamente normale. Ricerca col metodo *Marchi* negativa.

Esperienza XXXVI. — Durata mesi 4 (21 gennaio-21 maggio 1903). — Coniglio di gr. 2150. Prima dell'operazione nelle urine non si ritrova albumina, nè zucchero, nè (tranne il 18 gennaio) acetone. Dopo l'estirpazione del plesso si ha, nelle prime 24 ore, anuria quasi completa, poi l'animale riprende la sua vivacità, mangia ed emette urine in quantità oscillanti fra 250 e 350 cc. nelle 24 ore; non albumina, nè zucchero; tracce di acetone il 24 gennaio. Urea oscillante fra 3,12 e 5,72 ‰.

Peso del coniglio il 21 maggio, gr. 2200. All'autopsia si riscontra lo stomaco affatto normale.

C. — Contemporanea resezione sottodiaframmatica dei due vaghi ed estirpazione del plesso celiaco.

Esperienza XXXVII. — Durata giorni 30 (14 novembre-14 dicembre 1903). — Cane terrier bastardo del peso di kg. 13.

Sopporta benissimo la doppia operazione, che viene compiuta con molta rapidità, essendo il cane assai magro. Nei giorni seguenti acquista un appetito straordinario, che si potrebbe definire per voracità, e

ciò perdura fino al momento in cui si uccide (peso kg. 15). All'*autopsia*, constatate le condizioni delle due branche resecate dei vaghi che terminano nel torace, ai lati dell'esofago, in due grossi rigonfiamenti, mentre nella regione del plesso celiaco si osserva un tessuto robusto di cicatrice, si trova lo stomaco pieno di cibo. La mucosa è sana; all'osservazione minuta però si riscontrano alcune ecchimosi mucose puntiformi, che hanno sede nel corpo dello stomaco, e precisamente 4 nella faccia posteriore vicino alla piccola curvatura, 8 nella faccia anteriore press'a poco a egual distanza fra piccola e grande curvatura; e infine una nella stessa faccia vicino alla grande curvatura.

L'*esame microscopico* non rileva alcuna alterazione di struttura della mucosa gastrica all'infuori dei punti suddescritti, dove si osservano i soliti piccoli e superficialissimi stravasi, con globuli rossi ancor conservati, senza alcuna reazione infiammatoria all'intorno. Le cellule dei tubuli ghiandolari immediatamente vicini a codesti stravasi, sono ben conservate, e non presentano alcuna fine alterazione di struttura.

Le ricerche col metodo *Marchi* hanno anche in questo caso risultato negativo.

* * *

Sono questi i risultati di 37 esperimenti, condotti con scrupolosa meticolosità, e talmente concordi da non lasciare alcun dubbio. Essi furono tutti completamente negativi, non solo in rapporto alla possibilità di produrre un'ulcera gastrica, ma anche in rapporto ad altre lesioni concatenabili, come effetto a causa, alle sperimentali resezioni o estirpazioni dell'apparecchio nervoso estrinseco dello stomaco. Infatti, nell'esperienza XI, l'emorragia diffusa a una porzione della parete anteriore dello stomaco non ha alcun valore probativo perchè l'animale soccombette a morte naturale, dopo essere stato a lungo accasciato, senza contare che in quella zona precisamente lo stomaco aveva subìto la maggior pressione e i più forti stiramenti durante l'atto operativo.

Nè si riscontrò lo stesso fatto nel coniglio dell'esperienza X (durata ore 16) o in quello dell'esperienza XII (durata giorni 4).

In 7 animali (18.9 %), tutti cani, sono registrate delle emorragie puntiformi con sede diversa, ma per lo più nel corpo, vicino alla regione pilorica, o alla piccola curvatura, o nella regione pilorica stessa. Io non esito ad attribuire a

queste emorragie il significato di reperto occasionale; infatti il microscopio ha dimostrato che tutte erano recenti, a qualunque epoca risalisse l'atto operativo, limitate a punti per lo più superficialissimi della mucosa e situate nel connettivo interghiandolare, senza che le cellule ghiandolari o di rivestimento circostanti ne soffrissero nella loro fine struttura; esse si sono inoltre riscontrate nelle regioni della parete gastrica che più sono a intimo contatto con il contenuto, e solo nei cani, mai nei conigli; tutti fatti che inducono razionalmente a pensare che esse non rappresentino altro che il residuo di piccoli traumi della mucosa dovuti ai corpi duri e spesso puntuti (ossa ecc.) che i cani ingeriscono col cibo o come cibo, traumi che è noto come portino a lesioni molto leggiere e presto riparate della mucosa stessa.

Le suddescritte emorragie puntiformi, per la loro piccolezza, esigevano del resto un minutissimo esame della mucosa per essere scoperte. Infine il fatto di averle riscontrate a distanza di tempo così diverse dall'epoca dell'intervento, esclude che potessero avere il valore di fatti iniziali nel corso di una più grave alterazione delle pareti.

Quanto ai conigli, in due sole esperienze lo stomaco non fu trovato normale (esperienza XVIII e XXXV). Nell'una (vagoresezione) si osservava un tessuto connettivo occupante una zona limitatissima bensì e superficiale della mucosa, ma legata, in questo punto, a distruzione dell'elemento ghiandolare e alla presenza di scarsi leucociti polinucleati; nell'altra (estirpazione del plesso celiaco) si notava un piccolo focolaio di infiltrazione parvicellulare nella *muscolaris mucosae*, con abbassamento del livello della mucosa soprastante. In questo caso, anzi, in certe sezioni la mucosa era quasi completamente scomparsa al di sopra, e se non fosse stata la permanenza di uno strato di cellule di rivestimento, si sarebbe avuta un'immagine identica a quella disegnata dal *Dalla Vedova* nella fig. 18 del suo lavoro. Che in sezioni microscopiche di parete gastrica si osservino frequentemente di codeste immagini dovute a pieghe della mucosa (a parte l'infiltrazione leucocitaria) è troppo noto perchè io insista sul nessun va-

lore che ha questo reperto accidentale; quanto poi al piccolo focolaio d'infiltrazione, noterò che questo era costituito da cellule mononucleari, e che in altri punti della *muscolaris mucosae* e della parte basale della mucosa, trovai nello stesso ventricolo degli identici accumuli con caratteri di follicoli linfoidi. Sarei quindi inclinato ad ammettere per giusta questa interpretazione anche pel focolaio in parola.

Quanto al reperto dell'esperienza XVIII, da questo fatto isolato mi guarderei bene dal trarre qualsiasi deduzione, chè dal complesso delle mie esperienze mi parrebbe logico ritenerlo un fatto accidentale, la cui causa sfugge, ma non è certo da mettersi in rapporto con la resezione dei vaghi: probabilmente qualche corpo duro ingerito non molto tempo prima dell'uccisione dell'animale aveva leso superficialmente la mucosa, causando la descritta alterazione.

Una certa importanza hanno, mi sembra, i risultati ottenuti con l'esame giornaliero della secrezione gastrica. Ad onta delle oscillazioni spesso non indifferenti nell'acidità totale e nel contenuto in acido cloridrico libero, che dimostrano una volta di più quanto siano derisorie le conseguenze che altri hanno voluto trarre, come si è visto, da un solo esame, e per di più sul cadavere, si può affermare che la lesione dell'apparecchio nervoso estrinseco dello stomaco ha avuto una certa influenza sulla secrezione acida: e precisamente, questa è in media discretamente aumentata dopo l'intervento. Questo aumento è stato discreto nel cane dell'esperienza VI, sottoposto a resezione dei vaghi, a cominciare dal 9° giorno: l'acidità totale, che prima dell'operazione, non aveva superato il 2 $^0/_{00}$, fu d'allora in poi sempre superiore, per quanto solo in 4 esami sia apparso acido cloridrico libero. Nei cani che subirono la resezione del plesso celiaco, l'aumento nella secrezione acida fu ancora più notevole, e fu accompagnato più di frequente, non però costantemente, a presenza di acido cloridrico libero, talvolta in quantità non piccola (specialmente nel cane dell'esperienza XXVIII). Probabilmente, se invece di somministrare come ho fatto a bella posta, il pasto di *Ewald* a digiuno, avessi dato ai miei animali un pasto carneo, avrei

trovato sempre, o quasi, acido cloridrico libero e acidità totale ancora maggiore.

Nuova conferma sperimentale del fatto ben noto in clinica che nè l'ipercloridria, nè l'ipersecrezione permanente sono legate necessariamente all'ulcera gastrica!

Un' ultima parola di commento. Il *Testi* (¹) dall'insieme delle sue considerazioni, trae la conclusione che « il fattore essenzialmente necessario per la produzione dell'ulcera non può ricercarsi nell'eccesso di secrezione, sebbene in una lesione anatomica speciale dovuta all'influenza pervertita del sistema nervoso sopra alcune aree circoscritte della mucosa stomacale, in una mancata vitalità trofica della medesima, per la quale cade in necrosi ed assume la forma peculiare dell'ulcera ». Le esperienze riferite dimostrano che la influenza pervertita del sistema nervoso (per lo meno quella con esse provocata) può essere una causa della ipersecrezione, o meglio della secrezione iperacida, ma provano che possono essere insufficienti anche entrambi i fattori riuniti a causare la lesione specifica della parete gastrica.

Per quanto riguarda gli esami di orine praticati nei conigli, mi limiterò ad osservare che essi concordano, nei risultati, con quelli ottenuti recentemente dal *Marrassini*, alle cui considerazioni mi unisco riguardo a diversi reperti di altri autori, in rapporto sopratutto all'acetone ed allo zucchero.

* * *

L'assoluta discordanza fra i risultati dei miei esperimenti e quelli del *v. Jjzeren* e del *Dalla Vedova* (²), mi obbliga ad una breve analisi delle altre ricerche sperimentali che, all'intento precipuo o no di contribuire alla patogenesi dell'ulcera

(¹) TESTI, loc. cit., pag. 56 dell'Estratto.

(²) A proposito di questi è necessaria un'osservazione: molti cani sono stati uccisi con stricnina, e in più che un terzo di questi l'autore ha trovato lesioni emorragiche o ulcerative dello stomaco; ora, essendo noto (*Foucteau*, *Vulpian*, *Ebstein*, *Albertoni*, *Pisenti*) che facilmente negli animali stricnizzati si trovano delle emorragie nella mucosa gastrica (come pure nei polmoni e nel cervello), mi pare che in questa modalità di tecnica sia riposta una non indifferente causa d'errore.

gastrica, furono dirette a ledere l'innervazione estrinseca dello stomaco o i centri nervosi stessi.

A) *Lesioni sperimentali di centri nervosi.* — Centri speciali che presiedano alla secrezione delle ghiandole gastriche non possono ammettersi finora; chè, se l'eccitazione del lobo ottico, del bulbo, del midollo spinale, può provocare una maggiore attività delle ghiandole gastriche, ciò può essere per una azione riflessa sui vaghi (*Contejean*). Alcuni autori però descrissero alterazioni della mucosa gastrica (infiltrazioni emorragiche, necrosi ed anche ulcerazioni) in seguito a distruzioni di parti del sistema nervoso centrale. Così, ad esempio *Schiff* (1) con lesioni dei talami ottici e dei peduncoli cerebrali di un solo lato, o della metà del ponte o del bulbo, provocava codeste alterazioni, già rilevabili al 4° giorno; poteva però evitare nel cane qualunque lesione dello stomaco dandogli a mangiare cibi molli; e l'*Ebstein* (2) provocò le stesse alterazioni con lesioni circoscritte dei quadrigemini anteriori, l'*Albertoni* (3) con l'esportazione delle estremità anteriori degli emisferi cerebrali, ecc. Come si vede, la lesione di molti punti del sistema nervoso centrale è capace degli stessi effetti; ma questi gravi traumi dell'asse cerebro-spinale ci illuminano poco sulla patogenesi delle alterazioni riscontrate nello stomaco, tanto è vero che pel *Schiff* tutto si riduce a un disturbo dei vasamotori, mentre *Ebstein* incolpa le modificazioni della pressione sanguigna generale, e l'*Albertoni* chiama in causa tutti e due i fattori, l'ultimo specialmente.

E d'altra parte le lesioni riscontrate nè sono le sole lesioni viscerali dovute all'esperimento, nè ad esse può essere attribuito il carattere di cronicità e gli altri che fin da principio dicemmo patognomonici dell'ulcera rotonda. Lo stesso ap-

---

(1) Schiff, *Lezioni di fisiologia sperimentale del sistema nervoso encefalico* Firenze, 1878.

(2) Ebstein, *Experimentelle Untersuchungen ueber das Zustandekommen von Blutextravasaten in der Magenschleimhaut.* (Arch. f. exp. Path., 1874, Bd. 2).

(3) Albertoni, *Sulle emorragie per lesioni nervose e sulla innervazione vasomotrice.* (Lo Sperimentale, 1878, T. 42, pag. 20).

punto può farsi alle emorragie riscontrate da *Koch* e *Ewald* ([1]) nelle pareti gastriche del cane dopo la sezione del midollo cervicale, come pure alle ulcerazioni multiple estese fino alla sottomucosa ottenute introducendo replicatamente nello stomaco una soluzione di acido cloridrico dopo aver praticata la sezione del midollo; fatto che non deve meravigliare, se si pensa alla gravità di questa lesione che uccideva di solito gli animali in poche ore, mentre solo un cane fu conservato in vita 10 giorni. Secondo gli autori, le ulcerazioni così ottenute non presentavano traccia di infiammazione.

Ci pare insomma che le citate esperienze valgano bensì a dimostrare che lo stomaco e gli altri organi addominali risentono una influenza diretta in conseguenza di lesioni del sistema nervoso centrale, ma non diano alcuna luce alla questione della patogenesi dell' ulcera gastrica. Se si pensa invero che le necrosi, i rammollimenti, le erosioni ed escavazioni della mucosa sopravvenivano rapidamente e multiple nello stomaco, e che con così gravi offese del sistema nervoso centrale tante funzioni organiche venivano profondamente alterate, specialmente le condizioni del circolo e la funzione respiratoria stessa, riesce impossibile discernere, nel complesso delle cause, la causa vera delle suddette lesioni.

B) *Lesioni esperimentali dei pneumogastrici.* — Con l' eccitazione di un nervo vago al collo mediante la corrente faradica, *Talma* ([2]) avrebbe provocato in poche ore nei conigli un' ulcera gastrica con sede nella regione pilorica. Come si vede, l' eccitazione e il taglio dello stesso nervo produrrebbero secondo il *Talma* prima, secondo il suo allievo *V. Jjzeren* poi, lo stesso effetto: nel caso della sezione, si avrebbe però un'ulcera gastrica cronica non tendente a guarigione! Esperienze da me istituite per controllare quelle del *Talma*, hanno sortito esito completamente negativo, anche prolungando l'eccitazione del moncone periferico del vago sinistro al collo (nel coni-

([1]) Ewald C. A., *Leçons cliniques sur la pathologie de la digestion. I. Phys. de la digestion.* (Trad. franc., Paris, 1888).

([2]) Talma, *Untersuchungen über Ulcus ventriculi simplex, Gastromalacie und Ileus.* (Zeitschr. f. klin. med., 1890, Bd. XVII, S. 10).

glio) fino ad esaurimento dell' eccitabilità del nervo: il risultato è stato costantemente negativo in 5 conigli, posti nelle stesse condizioni di esperimento suggerite dal *Talma*, ed ho creduto inutile continuare le ricerche in questo senso. Nessun altro autore del resto, per quanto io so, ha osservato codesta lesione [1], e i trattati di fisiologia non accennano al reperto del *Talma*.

Molteplici furono le esperienze dirette a resecare uno o entrambi i vaghi sia al collo, che all' addome e al torace.

E qui le discrepanze fra gli autori non son poche, specialmente per spiegare come avvenga che lo stomaco tollera la sezione sotto il diaframma e non quella al collo. Già antiche esperienze di fisiologia dimostrarono che dopo sezioni dei vaghi al collo la digestione è notevolmente disturbata, mentre la sezione sottodiaframmatica non ostacola la secrezione nè la digestione gastrica; ciò che *Contejean* cercava di spiegare con l' ipotesi che la sezione sottodiaframmatica non sia completa, ma risparmi dei filetti sottomucosi che possono ugualmente pervenire allo stomaco. Ma non bisogna dimenticare che il *Krehl* [2] riuscì a sezionare i due vaghi molto in alto nel torace, senza che l'animale in esperimento (cane) risentisse alcun disturbo, tanto che, dopo parecchie settimane, all'autopsia non fu riscontrata alcuna lesione dello stomaco. Ed io stesso, nel cane, per la tecnica seguita, pur procedendo per via sottodiaframmatica sezionavo, come si è visto, i vaghi in alto, nel torace. È dunque poco plausibile l' ipotesi del *Contejean*. Pare piuttosto che la sezione dei vaghi al collo, a causa dei numerosi organi cui questi nervi si distribuiscono, porti un gravissimo disordine in tutte o quasi le funzioni organiche e che gli animali soccombano alla perdita dell'equilibrio fra le diverse funzioni, più che per fenomeni localizzati in qualche organo (*Morat*). Molto interessanti sono poi, per ciò che ri-

---

(1) Körte (loc cit., pag. 82) avendo eccitati due nervi vaghi al collo, tanto nel cane come nel coniglio, non osservò dopo sette giorni alterazioni della mucosa gastrica.

(2) Krehl, *Ueber die Folgen der Wagusdurschneidung.* (Arch. f. (Anat. u.) Phys., 1892, Suppl., pag. 278-290).

guarda lo stomaco, le recenti ricerche del *Katschkowsky* [1] il quale, cercando artificialmente di sopperire a codesto disequilibrio, sarebbe riuscito ad ottenere la sovravvivenza per lungo tempo (14 giorni, 77 giorni, 4 mesi, oltre 2 mesi) di 4 cani che avevano subìto la doppia vagotomia al collo; nè osservò all' autopsia alcuna lesione della mucosa gastrica, che secerneva al momento della morte un succo gastrico attivo.

Dopo quanto ho detto, scarso interesse rimane alle esperienze del *Lorenzi* [2] che riscontrò nei conigli più o meno estesi focolai emorragici nella sottomucosa dello stomaco dopo recisione sia dei due vaghi addominali che dei vaghi al collo, in un lasso di tempo non superiore alle 24 ore; che descrisse focolai emorragici dopo recisione unilaterale del vago nell' addome (esperienze durate 3 e 6 giorni) e in un caso, dopo 17 giorni, anche in seguito a recisione di *un* vago al collo (altri 5 casi, fra 6 e 14 giorni negativi); scarso interesse, e per il breve tempo di durata degli esperimenti, e per le contraddizioni coi reperti degli altri autori. Lo stesso si dica delle esperienze nel *Saitta* [3] che praticò in 16 conigli la recisione bilaterale del pneumogastrico al collo, cercando di compensare con iniezioni di ergotina e di digitalina e con alternate respirazioni artificiali ai disturbi delle funzioni cardiache e respiratorie. Questo autore in 3 conigli morti al secondo giorno nulla trovò nello stomaco: in tre, morti dopo 8-10 giorni trovò piccole chiazze ecchimotiche nerastre; in 4 altri morti fra il 15° e il 20° giorno, oltre a molteplici altre alterazioni a carico del cuore e polmoni, riscontrò mucosa gastrica spazzolabile, sanguinante, con perdite di sostanza mucosa vaste, a contorno irregolare e fondo rossastro. Oltre a codesti fenomeni trovò ulcerazioni multiple nello

---

(1) P. Katschkowski, *Das Ueberleben der Hunde nach eine gleichzeitigen doppelten Vagotomie am Halse.* (Pflüg. Arch., Bd. 84, S. 6, 1901).

(2) Lorenzi, *L' influenza del sistema nervoso nella patogenesi dell' ulcera dello stomaco.* (La Rassegna di Scienze Mediche, 1898, Agosto).

(3) S. Saitta, *Contributo alla patogenesi dell' ulcera gastrica.* (Gazzetta degli ospedali e delle cliniche, 1900, n. 57).

stomaco di 3 conigli cui per 8–12 giorni aveva somministrato per bocca, dopo la vagotomia, una soluzione al 3°/₀ di acido cloridrico; ulcere in un altro caso in cui aveva, sempre dopo vagotomia bilaterale al collo, iniettato durante 5 giorni 3 siringhe al giorno della stessa soluzione. Altre 2 esperienze infine, in cui fu iniettato nello stomaco l'estratto delle deiezioni di un tifoso, hanno poca importanza: per la scarsità delle lesioni, in un coniglio morto dopo 2 giorni; per la diffusione delle alterazioni all'intestino, nell'altro morto dopo 6 giorni.

Questi esperimenti, per le ragioni già dette a proposito della vagotomia al collo e per la loro troppo breve durata, hanno, come si vede, un valore probativo discutibilissimo: si dovrebbe anzi negare che alla lesione del vago come nervo dello stomaco sieno riportabili le riscontrate alterazioni della mucosa gastrica.

Del resto, per farmi anche un criterio personale dell'influenza della vagotomia al collo sulle condizioni anatomiche del ventricolo (si sa che il vomito è un fenomeno costante in questa operazione) in 6 cani ho praticata la doppia simultanea vagotomia al collo, abbandonando poi gli animali alla loro sorte, e solo tentandone la nutrizione, in due casi per una fistola gastrica praticata in antecedenza, negli altri parte per bocca, parte pel retto. Tutti questi animali morirono entro 4 o 5 giorni in preda alla ormai classica sintomatologia, ma all'autopsia mai ebbi a riscontrare la benchè minima alterazione della mucosa gastrica. In 3 altri cani praticai la resezione di 2 cm. del vago sinistro al collo, e in questi pure, uccisi rispettivamente dopo 30–45–65 giorni, non riscontrai alterazioni del ventricolo. Infine in un cane che aveva subìto a intervalli di tempo, prima la sezione del vago sinistro al collo (10 novembre 1903) poi la resezione di 5 cm. del vago destro sempre al collo (12 dicembre 1903) e da ultimo la resezione di 6 cent. del vago sinistro in precedenza sezionato (2 gennaio 1904), e che venne a morire solo il 1° febbraio 1904, in seguito a esaurimento, trovai all'autopsia lo stomaco perfettamente sano. Il contenuto aveva reazione acida, senza acido cloridrico libero, nè acido lattico; la rea-

zione di *Pettenkofer* riuscì positiva riguardo ai sali biliari [1].

Devo infine accennare, a proposito delle lesioni del vago in rapporto al ventricolo, che il *Lorenzi* [2] praticò anche esperienze intese a provocare irritazioni o infiammazioni del vago, sia al collo che all'addome; orbene, con causticazioni e cauterizzazioni dei vaghi addominali, in 3 conigli non ebbe alcun risultato, e così pure in 7 animali provocando una nevrite unilaterale al collo, mentre in un altro riscontrò un piccolo focolaio emorragico; anche la nevrite bilaterale al collo portò a risultati negativi in un caso, e diede due suggellature in un altro; invece provocando la nevrite dei tronchi addominali, si riscontrarono focolai emorragici e anche ulcerazioni, in un periodo di tempo vario fra 26 ore e 8 giorni in 5 conigli, fra 4 e 6 giorni in 2 cani. Con tutto ciò il *Lorenzi* stesso è costretto a concludere, in base anche ad altre sue esperienze di eccitazione del nervo, che nessun fatto sperimentale bene accertato autorizza a ritenere che lo pneumogastrico eserciti una vera azione trofica sullo stomaco, come invece si sarebbe voluto provare con un'esperienza precedente di *Arthaud* e *Butte* [3] (recisione dei due vaghi sotto il diaframma in un cane che morì dopo 7 giorni), esperienza anche da *Krehl* e altri contraddetta. Ai risultati positivi del *Lorenzi*, in rapporto alle riscontrate ecchimosi o più raramente ulcerazioni, che seguirebbero specialmente a lesione dei rami sottodiaframmatici del nervo, credo poi si possa togliere ogni importanza, essendo legittimo il dubbio che la morte rapida degli animali in esperimento fosse dovuta a cause indipendenti dalla lesione

---

[1] Intorno a questo caso interessantissimo la cui autopsia per somma cortesia degli illustri professori *Mosso* e *Foà*, fu praticata da questi nello Istituto di fisiologia alla presenza dello stesso prof. *Mosso* e del suo aiuto dott. *Herlitzka*, riferirà il dott. *E. Martini* alla R. Accademia di medicina di Torino. Il peso del cane all'inizio delle esperienze era 26 kg., alla morte era di 18 kg. Non ho bisogno di insistere sull'importanza di questo reperto negativo rispetto a qualunque lesione trofica (in tutto il tubo gastroenterico), in un animale che per 50 giorni è vissuto essendo soppressa la funzione dei vaghi.

[2] Lorenzi, loc. cit.

[3] Arthaud e Butte, citati da Krehl e altri.

nervosa (infezioni, maltrattamenti durante l'atto operativo?) e che a queste debbano anche riferirsi le lesioni riscontrate. Ad ogni modo, non si tratterebbe mai dell'ulcera gastrica cronica, paragonabile a quella cosi caratteristica dell'uomo.

Concludendo adunque, dovremo appagarci delle esperienze del *v. Jjzeren*, così suggestive, è vero, ma contraddicenti a tutte quelle praticate e prima e dopo, anche senza analoghi criterii informativi? Lo stesso *Dalla Vedova* nei cani [1], io nei cani e conigli, in condizioni d'esperimento, come si è visto or ora, di gran lunga superiori a quelle degli autori precedenti, nessuna traccia di alterazioni abbiamo riscontrato nella stomaco. È dunque lecito opporre a quelle del *v. Jjzeren*, non solo le mie, ma tutta la citata serie di esperienze, secondo le quali *le lesioni sperimentali dei vaghi, tolte le cause d'errore menzionate, devono essere considerate innocue per la struttura anatomica del ventricolo.*

Lo spasmo del piloro cui il *v. Jjzeren* pretende sia da riferire, in ultima analisi, la formazione dell'ulcera gastrica cronica nei suoi animali vagotomizzati, dalle mie analisi sono indotto a credere che non si provochi; nè qui posso tacere l'autorevole opinione del *v. Ewald* che recentemente [2], al XX Congresso tedesco di medicina interna, si opponeva recisamente alla teoria dello spasmo del *v. Jjzeren*, affermando che per lo più questo spasmo manca e che, secondo lui, vi è confusione fra la causa e l'effetto, producendo l'iperacidità uno spasmo, talora permanente del piloro, anche nell'assenza di qualsiasi ulcera. Lo spasmo sarebbe insomma un fenomeno secondario, dovuto all'ipercloridria, e non primitivo.

Nello stesso modo è da escludersi il disturbo vasomotorio della circolazione locale, ammesso dal *Lorenzi;* basta pensare, anche a parte il risultato delle altre esperienze contradditorie,

---

[1] Questo autore nell'Esperienza VI trova emorragie puntiformi sottomucose in un cane operato 9 giorni prima di resezione sottodiaframmatica della branca dorsale del pneumogastrico: l'animale però era stato ucciso con stricnina.

[2] V. Ewald, *Le diagnostic e le traitement de l'ulcère de l'estomac.* (XX Congr. Allemand de Méd. int., Wiesbaden, 1902) in Sem. Médicale, 1902, n. 17, pag. 140.

che nell'uomo si è potuto persino abolire la circolazione nel territorio di un ramo arterioso dello stomaco, senza alcuna conseguenza dannosa sul ventricolo (1). Ci sembra anche che la nostra esperienza, riferita a pag. 4 lasci forti dubbi sul valore delle teorie basate sui disturbi vasomotori o di circolo più o meno localizzati nella mucosa gastrica, una volta che sono riparabili alterazioni molto più gravi di queste.

C) *Lesioni sperimentali del simpatico addominale.* — Sui fenomeni consecutivi alla estirpazione del plesso celiaco e alla resezione degli splancnici, molto anche si è sperimentato: e qui tacerei di una lunga serie di ricerche, se il *Dalla Vedova* non si mostrasse troppo poco critico nelle conclusioni al suo lavoro, quasi a far credere che il *Lustig* solo abbia ottenuto risultati opposti ai suoi. Noi vedremo invece che i risultati negativi delle nostre esperienze, non sono che la conferma di ricerche in precedenza compiute da numerosi ed anche valenti sperimentatori, e che, nonostante le alterazioni osservate dal *Dalla Vedova* nella mucosa gastrica dei suoi cani, il complesso delle cognizioni attuali sull'argomento induce a conclusioni affatto opposte.

Vorremmo noi, per es. in merito alla funzione del plesso celiaco attribuire un valore qualsiasi agli esperimenti del *Pincus* (2), il primo che istituì tali ricerche, dato che i suoi conigli morirono tutti fra 15 e 30 ore? Certo a sepsi acutissimo o a enormi errori di tecnica è riferibile questa mortalità che i recenti sperimentatori, *Dalla Vedova* compreso, non hanno notata in seguito alla estirpazione del plesso: l'iperemia, gli stravasi e le piccole ulcerazioni osservate in seguito a tale intervento dal *Pincus* e quindi a breve distanza dal *Samuel* (3) nello stomaco dei loro conigli non possono avere valore.

---

(1) Schultze (XX Congr. ted. di Med. int.; Sem. méd., 1902, n. 17, p. 141) riferiva un caso in cui, pensandosi a un'ulcera gastrica, si era praticata questa legatura, e dopo 8 anni all'autopsia si era trovato lo stomaco senza ulcera, assolutamente normale.

(2) Pincus, *Experimenta de vi nervi vagi et sympathici etc.* (Diss. Breslau, 1856).

(3) Samuel, (Wien. med. Woch., 1856, n. 30).

Nè più fortunato fu il *Budge* (1) al quale gli animali vissero pure non più di 24 ore; egli però non notò alterazioni nei visceri, a parte il fegato, e osservò diarrea. Per primo l' *Adrian* (2), nei cani, riuscì a mantenere in vita qualche animale dopo estirpazione del plesso celiaco, e non scoprì alterazioni degli organi all'autopsia. A *Lamansky* (3) morirono tutti gli animali d' esperimento (cani, gatti, conigli) entro 24 ore; ma un cane che sopravvisse, dopo un periodo di dimagrimento, si riebbe e non presentò all'autopsia lesioni dello stomaco. Così al *Schiff* cani e gatti non solo sopravvissero alla estirpazione, ma divennero più grassi. Ed eccoci al *Lustig* (4) che operò conigli e cani di estirpazione del plesso celiaco, riuscendo ad ottenere la sopravvivenza degli animali, e nessun organo trovò leso all'infuori del rene, mentre il tubo gastroenterico si conservava normale per funzioni e per condizioni anatomiche; risultati che l' *Oddi* (5) ebbe a confermare. Degno di nota poi è che lo stesso *Peiper* (6), il quale combattè le conclusioni del *Lustig* in merito all'acetonuria, giunse agli stessi risultati quanto alle alterazioni anatomiche del ventricolo e degli altri organi, le quali facevano anche nei suoi animali (conigli vissuti fino a 3 mesi) completamente difetto. Io non voglio ora entrare nella questione dell'acetonuria, che ulteriori ricerche, comprese le mie, hanno effettivamente potuto escludere; ma col *Lustig* sono perfettamente d' accordo nella critica severa alle esperienze durate un giorno, degli autori precedenti, e non riesco a trovare, come pretenderebbe *Dalla Vedova*, « una tale dissonanza che realmente non si riesce a spiegare, fra i risultati suoi e quelli degli autori che lo precedettero e lo seguirono ».

---

(1) Budge, *Schriften der k. k. Carol. Akad. d. Naturforscher*, Bd. XIX, 1860.

(2) Adrian, (Eckardt's Beiträge z. Anat. u. Phys.. 1862, III, I).

(3) Lamansky, (Zeitsch. f. rat. Med., Bd. XXVIII, pag. 59, 1866).

(4) Lustig, (Archivio p. le Sc. Mediche, Vol. XIII, n. 6, e XIV, n. I, e Lo Sperimentale, 1891, pag. 435).

(5) Oddi, *Sugli effetti dell' estirpazione del plesso celiaco.* (Lo Sperimentale, 1891, pag. 475).

(6) E. Peiper, *Experimentelle Studien über die Folgen der Ausrottung des Plexus coeliacus*, (Zeit. f. Klin. Med., 1890, Bd. XVII, pag. 498).

Vediamo infatti le ricerche ulteriori: il *Lorenzi* (1) in 7 conigli inietta sostanze irritanti nei gangli semilunari e in 5 casi trova emorragie puntiformi nella mucosa gastrica: gli animali però morirono in un brevissimo tempo, e d'altra parte non si può essere sicuri che le iniezioni rimanessero proprio limitate ai gangli.

Contejean (2) fa l'estirpazione completa o no del plesso celiaco, e per quanto nei suoi cani la mortalità sia stata notevolissima, esclude che l'operazione porti ad alterazioni dello stomaco. *Lewin* e *Boer* (3) trovano che nè la contusione, nè l'estirpazione dei gangli celiaci portano a morte rapida; però nei loro conigli, specialmente in seguito a estirpazioni del ganglio celiaco superiore, registrano talora ecchimosi della mucosa gastrica (senza reperto microscopico); ritengono inoltre che gli animali entro un certo tempo debbano necessariamente morire. Ma grande valore sopratutto hanno le ricerche del *Marrassini* (4) che, estirpato con una tecnica molto precisa il plesso celiaco in conigli, non trova che una leggiera anoressia post–operatoria legata probabilmente a un lieve disordine vasomotorio, e altri fenomeni pure transitori a carico delle urine, ma esclude che si producano alterazioni anatomiche degli organi addominali. Abbiamo insomma, non tenendo conto degli sperimentatori cui gli animali morirono in tempo brevissimo, da un lato *Lewin* e *Boer* e *Dalla Vedova*, che riscontrano alterazioni più o meno gravi della mucosa gastrica fino all'ulcera, dall'altro *Adrian*, *Lamansky*, *Schiff*, *Lustig*, *Oddi*, *Contejean*, *Marrassini* ed io stesso che escludiamo la produzione di codeste alterazioni in seguito a estirpazione del plesso celiaco (5).

(1) Lorenzi, loc. cit.

(2) Contejean, *Contribut à l'étude de la phys. de l'estomac.* (Th. de Paris, 1892).

(3) G. Lewin und O. Boer, *Quetschung und Ausrottung des Ganglion coeliacum.* (Deut. med. woch., 1894, n. 10).

(4) Marrassini, loc. cit.

(5) Westphalen, *Ueber das Ulcus rotundum ventriculi.* (St. Petersb. med. Woch., 1902, n. 22-23) dice che Popielski (Wratch, 1900, n. 51-52) avrebbe dopo estirpazione del plesso celiaco osservato forte dilatazione vasale ed emorragie con consecutive ulcerazioni nella mucosa gastrica. Ma nulla ho potuto accertare di più preciso.

E poichè l' ulcera a noi interessa, sarà bene notare che le ulcere descritte dal *Dalla Vedova* come le più tipiche da lui ottenute, appartenevano l' una ad un animale operato da tre giorni, l' altra a un cane operato da 18 giorni: non so se si possa affermare cronica quest'ultima, ma la prima certamente no. In conclusione, mi pare che la dissonanza esistente tra i risultati ottenuti dagli autori, torni a tutto svantaggio del *Dalla Vedova*, e non del *Lustig* e degli altri che poterono confermare i suoi reperti.

D. Lesioni sperimentali contemporanee dei vaghi e dei simpatici addominali. Già esperienze di fisiologia hanno dimostrato che lo stomaco del tutto separato dal corpo può eseguire dei movimenti affatto simili a quelli che presenta durante la vita verso la fine della digestione (*Preyer*); attività che *Hofmeister* e *Schutz* sono riusciti con speciali cautele a conservare per parecchie ore. E *Schiff* e *Contejean* riuscivano a dimostrare che la digestione gastrica non è affatto arrestata dalla sezione dei pneumogastrici e dall' estirpazione simultanea del plesso celiaco.

Interessanti sono pure a questo proposito le esperienze del *Samelson* [1] che pur troppo non conosco nell' originale, secondo le quali dopo la sezione dei vaghi e dei simpatici lo stomaco non divenne meno resistente, anche rendendo artificialmente iperacido il succo gastrico. L' autore escludeva quindi che si dovesse cercare nel sistema nervoso alterato la causa dell' auto-digestione della mucosa gastrica. A queste esperienze si aggiunga, molto dimostrativa, la mia XXXVII; anche in essa vi ha sezione contemporanea dei vaghi e estirpazione del plesso celiaco e pur tuttavia il cane non soffrì nella nutrizione, ingrassò e all'autopsia non fu trovata traccia di lesione anatomica del ventricolo.

Conclusione. — Le conclusioni sono, bisogna confessarlo, alquanto sconfortanti: dopo tante ricerche, l' esperimento non è riuscito a portar luce nella questione della patogenesi del-

[1] Samelson, *Die Selbstverdauung des Magens.* (Diss. Jena, 1879, ref. in Virch. Jahresbericht, 1879, II, pag. 174).

l' ulcera gastrica, che resta tutt' ora un enigma. Non ha portato luce, perchè, tengo a ripeterlo, le ulcerazioni ottenute con varii mezzi nella mucosa gastrica sono assolutamente diverse per la forma, il numero, l' evoluzione, le altre lesioni cui si accompagnano, dall' ulcera gastrica cronica dell' uomo. E nulla permette di sottoscrivere alle conclusioni dell' *Jjzeren* e del *Dalla Vedova*, dei cui risultati devesi fortemente dubitare.

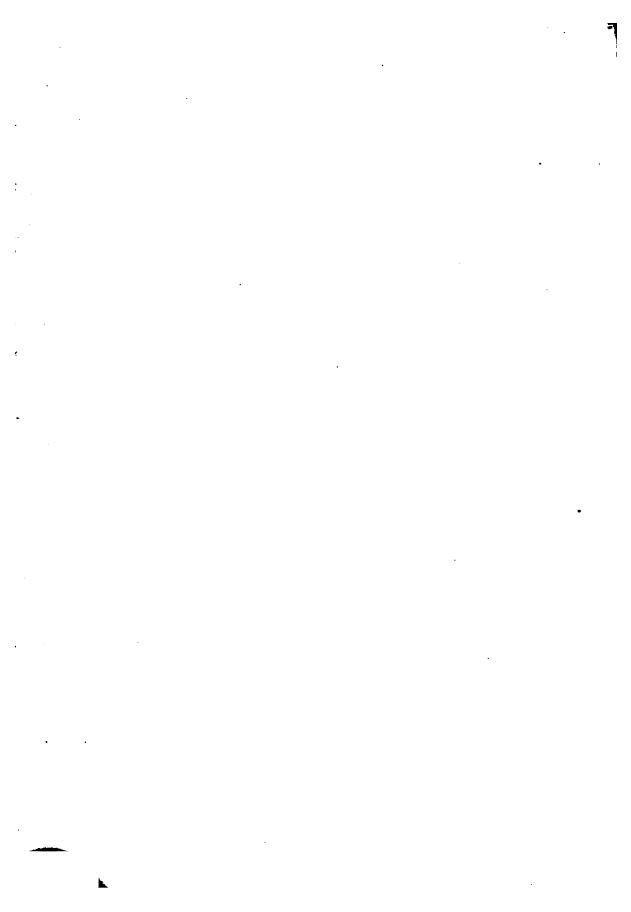
Forse saremo, anche in codesta questione, come in tante altre, prima illuminati dalla clinica, che dai fatti sperimentali: certo le vie finora tentate, pur avendo assodato molti fatti di notevole importanza in patologia gastrica, non hanno, contrariamente al desiderio ed anche all' opinione di molti autori, portato luce sulla patogenesi dell' ulcera; talora hanno anzi contribuito ad abbuiare la questione. Troppo spesso invero si è invocato per l'ulcera rotonda il meccanismo patogenetico di fenomeni ulcerativi che con quella non potevano essere paragonati.

La teoria nervosa, seducente quanto e forse più di tante altre, è falsa se intende fare una questione di trofismo: sotto questo punto di vista l' esperimento, che ha provato tanti rapporti diretti fra sistema nervoso e funzioni gastriche, l'ha come vedemmo, condannata. Ma che una influenza peculiare del sistema nervoso possa agire da causa predisponente, non si può oggi negare: mentre si può escludere che da sola l' azione pervertita del sistema nervoso sia causa di ulcera.

Ad esperienze ulteriori lo studio, che forse potrà dare qualche risultato, delle cause eventuali determinanti, dato questo *substratum* patologico; spero intanto di essere riuscito con le mie ricerche a dimostrare che *non si può ammettere, in base all' esperimento, l' origine trofica dell' ulcera rotonda del ventricolo* e che *la sua patogenesi non si spiega con un' alterazione del sistema nervoso estrinseco dello stomaco.*

* * *

Mi sia permesso di finire, esprimendo i sensi della più viva gratitudine per il mio maestro prof. *Carle*, che mi suggerì d' intraprendere queste ricerche e mi soccorse di consigli e d' aiuto nel loro svolgimento.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile.*

ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

CONCORSO AL PREMIO TRIENNALE GALLIGO

PER LAVORI DI SIFILOGRAFIA E PEDIATRIA

È aperto il Concorso al premio Triennale di L. 500 istituito dal fu Cav. Dott. Isacco Galligo.

Il termine utile per la presentazione dei lavori scade col 31 Marzo 1905. Il premio sarà conferito secondo le norme del seguente

REGOLAMENTO

Art. I. — Sono ammessi al concorso tutti quelli che faranno qualche lavoro interessante di propria iniziativa o che illustreranno qualche importante parte di sifilografia o di malattie dei bambini; e non ne sono esclusi i componenti l'Accademia medico-fisica fiorentina.

Art. II. — Il premio sarà conferito dalla nostra Accademia dietro il rapporto di una apposita Commissione esaminatrice, discusso ed approvato in seduta privata.

Art. III. — I membri dell'Accademia che avessero concorso non potranno accettare di far parte della Commissione esaminatrice, nè dovranno assistere alle adunanze in cui se ne discuta e se ne approvi il rapporto.

Art. IV. — La presidenza dell'Accademia annunzierà sempre, almeno un anno avanti, l'apertura del concorso.

Art. V. — I lavori presentati al concorso dovranno essere scritti in lingua italiana e diretti alla Presidenza franchi da ogni spesa.

Art. VI. — I concorrenti dovranno inviare i loro lavori senza farsi conoscere, sotto pena di essere esclusi, ed a quest'oggetto dovranno contrassegnare i lavori con un motto, ripetuto sopra una scheda sigillata che conterrà il loro nome, cognome e domicilio.

Art. VII. — La pubblicazione del motto nel giornale *Lo Sperimentale* vale per ricevuta del lavoro.

Art. VIII. — Chiuso il concorso il Presidente sceglie nel seno dell'Assemblea una Commissione di tre membri, i quali dovranno esaminare i lavori stati presentati e riferirne appena che questi tre membri

abbiano accettato il mandato: il Presidente dovrà in adunanza pubblica annunziare come sia stata composta la Commissione.

Art. IX. — Il Relatore della Commissione, parlando sempre in nome della Commissione stessa dovrà in seduta privata leggere un rapporto circostanziato dei lavori presi in esame facendo le relative proposte motivate.

Art. X. — Questo rapporto dovrà essere discusso e l'Accademia delibererà a maggioranza assoluta dei presenti.

Art. XI. — Nella successiva adunanza pubblica, il Segretario degli Atti leggerà la deliberazione della Società; e quindi il Presidente aprirà la scheda contrassegnata col motto del lavoro giudicato meritevole del premio e ne pubblicherà il nome dell'autore. Tutte le altre schede saranno bruciate.

Art. XII. — Tutti i lavori presentati al concorso saranno conservati in archivio.

Art. XIII. — Quando entro il termine di un anno l'Autore del lavoro premiato non lo abbia fatto stampare per proprio conto, l'Accademia potrà pubblicarlo ne' suoi atti.

Art. XIV. — Nel caso che nessun lavoro fosse inviato al concorso nel termine di tempo stabilito, e nel caso che il premio non fosse conferito, l'Accademia provvederà subito a riaprire il concorso.

Firenze, dalla Residenza dell'Accademia medico-fisica, Via degli Alfani, 33
5 Marzo 1904.

V. Il Presidente
Prof. ALESSANDRO LUSTIG

I Segretari degli Atti
Dott. Francesco Radaeli
Dott. Luigi Picchi

[Dall'Istituto d'Anatomia patologica della R. Università di Bologna
diretto dal Prof. G. Martinotti].

AZIONE DEL SUBLIMATO SUL RENE.

(Studio critico e ricerche sperimentali).

(Con una tavola).

Dott. ALDO TARTARINI-GALLERANI.

Fra le molte e gravi lesioni che caratterizzano l'avvelenamento dato dai composti del mercurio in genere e dal sublimato corrosivo in ispecie, eccitò da molto tempo l'attenzione degli anatomo-patologi una particolare alterazione che si può riscontrare nei reni e che è rappresentata da depositi di sali calcarei in seno al parenchima renale. Questi depositi possono variare per quantità da un semplice cumulo di granuli, distinguibili solo con un attento esame microscopico, fino alla formazione di masse visibili ad occhio nudo sulla superficie di sezione ora in forma di strie, ora come punticini di colorito grigiastro.

Questo reperto sarebbe così costante e così caratteristico da assumere un vero valore patognomonico in caso di autopsie forensi (*Strassmann*) (1); ma indipendentemente dalla importanza medico-legale esso ha un grande interesse dal punto di vista anatomo-patologico per le molte quistioni che ad esso si collegano.

Da quando nel 1866 *Salkowsky* (2) constatò per primo il fatto, moltissimi osservatori studiando gli effetti dell'avvelenamento da sublimato sull'uomo o sugli animali, si occuparono della quistione da diversi punti di vista ed in vario modo interpretarono il fatto.

Salkowsky trovò una deposizione di sali calcarei nei reni dei conigli avvelenati con sublimato e notò per primo che essa era tanto più estesa, quanto maggior tempo l'animale sopravviveva all'avvelenamento. Egli affermò che la calce si trovava, come massa amorfa, nel lume dei canalicoli renali retti, e che, sciolta la calce mediante acidi minerali, si ripresentava l'epitelio nella sua struttura. Egli disse ancora che le masse erano di carbonato e di fosfato di calcio.

Successivamente *Rosembach* (3) non potè riscontrare la calcificazione se non in pochi sperimenti; depositi calcarei in piccola quantità trovò pure *Balogh* (4), il quale notò il contrasto tra le alterazioni della sostanza corticale e quelle della midollare. Mentre la prima macroscopicamente era pallida e chiara, la seconda appariva più scura e congesta. Egli vide inoltre, nell'epitelio, degenerazione granulosa e degenerazione grassa.

Heilborn (5) di poi trovò i reni per lo più congesti, il bacinetto spesso dilatato, come nell'idronefrosi, piccole emorragie nei glomeruli e nei vasi che circondano i canalicoli della sostanza corticale. Egli dice che la deposizione di calce non è costante: in alcuni casi è visibile ad occhio nudo, in altri solo microscopicamente. Le zone calcaree sarebbero a focolai.

Nel midollo osseo egli avrebbe poi, in tutti i casi di mercurialismo acuto, costantemente trovato una forte iperemia, cosa che fu ulteriormente riscontrata da *Raimondi* (6) anche nell'avvelenamento cronico.

Il *Prévost* (7), in un importante studio sperimentale sull'argomento, emise l'ipotesi che i veleni mercuriali provocassero una decalcificazione delle ossa: questa calce disciolta entrerebbe in circolo e successivamente si accumulerebbe nei reni che dovrebbero eliminarla, formando così i caratteristici infarti calcarei nei tubuli retti della sostanza midollare. Egli disse inoltre che tale calcificazione era intensa nei topi, nelle cavie e nei conigli più che nei gatti e nel cane, che era, senza eccezione, limitata ai canalicoli retti senza escludere però che gravi alterazioni si potessero notare anche nell'epitelio dei

tubuli contorti. Al contrario *Binz* (8) trovò solamente in questi ultimi un deposito calcareo; mentre *Iablonowsky* (9) in un cane, morto 36 ore dopo l'avvelenamento, trovò tali depositi sotto forma di punticini bianco-grigi nei canalicoli retti, ed avendo contemporaneamente visto un aumento nella secrezione urinaria dei sali di Ca e di Mg sostenne l'ipotesi di *Prévost*.

Successivamente *Doleris* e *Butte* (10) trovarono nelle cavie e nei conigli avvelenati, infarti calcarei, mentre le ricerche di *Saenger* (11) nel coniglio, di *Grawitz* (12) nel cane al pari di quelle antecedentemente fatte da *Lazarevic* (13) avevano dato risultato negativo. Però *Schlesinger* (14) pur non avendo affatto trovato calce aveva notato nell'epitelio renale dei conigli: rigonfiamento torbido e degenerazione grassa, mentre *Heilborn* (l. c.) non aveva mai riscontrata quest'ultima alterazione. *Saenger* (15) disse che i sali calcarei depositati nei reni, derivavano da una decalcificazione delle ossa, prodotta dall'acido lattico che circolerebbe nel sangue nell'avvelenamento da composti mercurici e *Virchow* (16) partendo dal concetto che questa calce si depositi nel lume dei canalicoli uriniferi ed alla superficie degli epiteli, pone questo processo in analogia con quella forma spontanea di infarto calcareo che si ha nel rene quando per tumori o per processi distruttivi dello scheletro, molta sostanza ossea viene rammollita ed il sangue resta sovraccaricato di sali calcarei. Giova però notare come in quest'ultima forma, non nel solo rene (come accade nell'avvelenamento per mercurio), ma eziandio nel polmone, nella mucosa gastrica, nelle arterie cerebrali, può questo deposito di sali calcarei avvenire. Aggiungasi che, quasi tutti gli autori videro gli infarti calcarei formarsi più frequentemente nei canalicoli contorti della sostanza corticale nell'avvelenamento mercuriale (*Leutert* (20)), mentre nei rammollimenti ossei, si trovano tanto nella sostanza corticale quanto nella midollare, come asserisce *Virchow* (17); anzi secondo *Schlapfer* (18) e *Kaufmann* (19) prevalentemente nella midollare.

Oltre al lavoro già citato, *Kaufmann* (21) si era già occupato del reperto dei reni nell'intossicazione da sublimato e,

nelle ultime sue esperienze potè vedere la necrosi dei canalicoli contorti e dei canalicoli retti, seguita poi da deposito di sali calcarei. Trovò nelle cavità glomerulari masse stratificate di albumina e talvolta epiteli desquamati, più di rado eritrociti e, nell'interno dei canalicoli, cilindri di ogni specie. Nei cani osservò degenerazione grassa, mentre nei conigli la riscontrò in grado minimo. Egli ammette che il sublimato produca una trombosi nei capillari della corticale dei reni, per il che si hanno, negli epiteli, dei fatti di necrosi anemica o da coagulazione. Queste masse necrotiche, per una speciale affinità chimica, attirano su di sè la calce che è nel sangue. Adunque per questo A. la causa delle particolari lesioni del rene sarebbe da ricercarsi nelle alterazioni della crasi sanguigna prodotte dal mercurio, il quale, a grandi dosi procurerebbe coagulazione del sangue nel cuore e nei grandi vasi, ed a piccole dosi produrrebbe coagulazioni nei distretti capillari di molti organi (polmone, fegato, stomaco, intestino, rene). Nel rene, appunto, in conseguenza di ciò si avrebbe da un lato una anemia arteriosa di alto grado, dall'altro una forte congestione venosa e questa sproporzione nella distribuzione del sangue sarebbe la causa della necrosi dell'epitelio dei canalicoli uriniferi; necrosi che li rende atti a trattenere la calce, la quale normalmente esiste sempre in sufficiente quantità nel sangue e negli umori dei tessuti. *Kaufmann* aggiunge poscia, contro l'ipotesi della metastasi calcarea sostenuta dal *Virchow*, che l'osservazione minuta e coscienziosa dei suoi numerosi preparati, gli fece vedere che la calce nell'avvelenamento da sublimato era depositata negli epiteli e non nell'interno del lume dei canalicoli, come avviene nella anzidetta metastasi. Quanto poi alla supposizione di una decalcificazione delle ossa, ammessa da *Prevost* per spiegare il fenomeno, *Kaufmann* la ritenne superflua, considerando che anche negli avvelenamenti da glicerina, aloina, bismuto, ed in altri casi di cui farò menzione più innanzi, compaiono depositi calcarei nei reni, senza che si possano invocare alterazioni nelle ossa, le quali alterazioni parimenti non accadono, quando si provochi la calcificazione dell'epitelio renale colla legatura della

arteria emulgente (*Litten*). Anzi egli ammise che quest'ultimo esperimento desse un reperto molto somigliante a quello del rene da sublimato, avvalorando così l'ipotesi suesposta che tutto sia da attribuirsi a fatti di alterato circolo (trombosi capillare).

Neuberger (22) esaminò se la deposizione della calce nell'avvelenamento da composti mercuriali fosse un fenomeno costante, in secondo luogo se questa calce si deponeva nel lume del canalicolo come diceva *Virchow* (l. c.) oppure entro l'epitelio, e, infine, quali altre alterazioni si trovassero in questi casi nel rene.

Quanto alla costanza dei depositi, i suoi esperimenti gli mostrarono che se l'animale viveva oltre 20 ore dall'intossicazione si poteva vedere calce in modo però variabile. Il deposito era predominante nei canalicoli contorti; la sostanza midollare si mostrò sempre libera da depositi calcarei, tranne in un caso in cui forse l'urina li aveva trasportati nell'interno dei tubuli retti. La calce non si deposita nel lume del canalicolo formando cilindri calcarei dove l'epitelio si mostri ancora integro; perciò egli ritenne che essa si depositi invece nell'epitelio il quale già sei ore soltanto dopo l'avvelenamento incomincia a mostrarsi alterato. Per ciò che riguarda, poi, le altre alterazioni, potè vedere spesso, nello spazio capsulare del glomerulo, un essudato di apparenza finamente granulosa misto ad epiteli necrotici e, non di rado, calcificazione della capsula del *Malpighi* e della parte iniziale del canalicolo partente dal glomerulo. Solo in pochi casi ed in piccolissima quantità potè trovare tracce di degenerazione grassa dell'epitelio dei canalicoli uriniferi.

L'ipotesi di *Kaufmann* (l. c.) che il deposito calcareo, nel rene da sublimato, fosse dato da alterazioni circolatorie venne fortemente combattuta da *Klemperer* (23) il quale sostenne che il sublimato introdotto in circolo, provoca, quando viene secreto dal rene, fenomeni infiammatori i quali sono tanto più spiccati, quanto più a lungo dura l'avvelenamento, e sono molto più intensi nei canalicoli contorti che nei retti. Questi fenomeni infiammatori si palesano al microscopio con ri-

gonfiamento torbido e necrosi degli epiteli, cilindri ialini e granulosi nell'interno dei canaletti uriniferi, con una leggera infiltrazione negli elementi interstiziali, e, spesso, con tracce di glomerulonefrite. In seguito gli epiteli così colpiti (massime quelli dei canalicoli contorti) lascierebbero diffondere i sali calcarei, i quali si depositerebbero dapprima nei canalicoli retti e poscia nei focolai necrotici dei canalicoli contorti.

Contrariamente alle ricerche di *Prévost* (l. c.) non potè constatare una dissoluzione di sali calcarei delle ossa e trovò che il sangue era, anzi, di regola, piuttosto povero di calcio. Per ciò egli non ammise affatto l'ipotesi di una metastasi calcarea e neppure quella, già citata, di una necrosi da anemia consecutiva a trombosi capillare dei reni. A parte la difficoltà di poter distinguere questa trombosi capillare da fatti di coagulazione post-mortale, *Klemperer* ritenne che, anche senza invocare l'anemia, si può benissimo spiegare la necrosi delle cellule dell'epitelio renale con la diretta azione stimolante e deleteria del sublimato, il quale provoca nel rene non soltanto necrosi e calcificazione ma, anzitutto, una vera e propria nefrite (« mercurielle Katarrh der Niere » di *Kussmaul* (24)). *Calantoni* (25) per spiegare la genesi dell'infarto calcareo non ammette affatto i fenomeni di trombosi capillare esposti dal *Kaufmann*, e nello stesso tempo non crede che il sublimato provochi fenomeni infiammatori come disse *Klemperer*. Egli dice che i veleni mercuriali producono sugli epiteli del rene lo stesso effetto che un'anemia di lunga durata, cioè fanno morire la cellula (necrosi da coagulazione), determinando nell'albumina di essa una speciale modificazione chimica che la rende capace di fissare i sali di calce circolanti nel sangue. Ritiene perciò che non si debba parlare di una nefrite da sublimato, ma, semplicemente, di una necrosi su base non infiammatoria. E se in singoli avvelenamenti mercuriali sono riportate descrizioni di fenomeni infiammatori del rene (alterazioni vasali, infiltrazione parvicellulare, glomerulite, ecc.) ciò dipende dal fatto che si osservano individui già in preda ad altre malattie, sopratutto grave sepsi ed infezione puerperale, processi i quali frequentemente decorrono con al-

terazioni flogistiche da parte dei reni. Tutto ciò egli volle notare avendo avuta l'occasione di poter studiare clinicamente ed anatomicamente un caso di avvelenamento per ingestione di alcuni sorsi di una soluzione di $HgCl_2$ all'1 % seguita da morte dopo 10 giorni.

E del parere del *Calantoni* è pure l'*Alessandro* (26) il quale, avendo visto infiltrazione calcarea nei reni di una donna suicida, morta sei giorni dopo l'ingestione di un grosso bolo di sublimato corrosivo in polvere, disse che la necrosi epiteliale, seguìta costantemente da calcificazione degli elementi necrotici viene a costituire una alterazione speciale dei reni che si trova soltanto nell'avvelenamento acuto da $HgCl_2$ e che non ha riscontro con nessuna delle altre forme morbose dei reni.

Ora, avendo io avuta l'opportunità di consultare diversi lavori, ho potuto vedere che, anzichè nell'avvelenamento acuto, il deposito calcareo è più facile a trovarsi negli avvelenamenti nei quali il paziente durò qualche tempo in vita.

Infatti a mo' d'esempio, non si trovarono infarti calcarei nei casi di *Bacaloglu* (27), di *Bigart* (28), di *Stadfeldt* (29), di *Hoffmann* (30), di *Ludwig* (31), di *Weichselbaum* (32), di *Pilliet* (33), di *Winter* (34) e di moltissimi altri, nei quali la morte sopravvenne dopo pochi giorni dall'assorbimento del composto mercuriale, mentre al contrario, essi si trovarono nei casi esposti da *Lukasiewicz* (35), *Cunuet* (36), *Letoux* (37), *Bouchard* (38), *Durante* (39), *Fleischmann* (40), *Steffeck* (41), *Netzel* (42), *Sebillotte* (43), *Butte* (44), *Hallopeau* (45), *Thomas* (46) ed in altri nei quali la morte avvenne molto tempo dopo l'ingestione del veleno. Moltissimi di questi ultimi autori dicono di aver rinvenuto nei reni oltre che dei depositi calcarei, anche dei fatti infiammatori; ma un reperto singolare di cui non era mai stata fatta parola per lo innanzi fu quello di *Barbacci* (47) il quale in un caso trovò, oltre alle solite lesioni, da lui ben descritte, delle figure cariocinetiche prevalentemente negli elementi cellulari dei canalicoli contorti. Non mi estenderò (anche per non uscire dal tema che mi sono messo a trattare) su questo reperto veramente interessante, ma, pur troppo, unico. Certa-

mente il problema dell'interpretazione di queste figure, come fa notare questo A., è molto complesso, tanto più che egli si trovò di fronte ad un rene che, oltre alle alterazioni date dal sublimato, presentava note evidenti di una nefrite intertiziale cronica. Però egli ammette che delle mitosi trovate, alcune rappresentino la riparazione del processo distruttivo causato dal veleno, altre una stimolazione a proliferare, che il sublimato produrrebbe là dove agisce solo debolmente sull'epitelio renale. E, come nei processi di riparazione di organi di complessa costituzione anatomica e di alto valore funzionale (cuore, *Martinotti* e *Bonome;* cervello e cervelletto, *Sanarelli*), mentre nei primi momenti si iniziano negli elementi di questi organi abbondantissimi fenomeni cariocinetici, dopo, seguendo lo svolgimento ulteriore di questo processo, si vede che questo risveglio non mette mai capo ad una vera e propria moltiplicazione cellulare, così *Barbacci* crede che ciò pure avvenga per la massima parte delle cellule dell'epitelio renale offese dal sublimato.

Ritornando agli infarti calcarei dirò che anche *Delaunay* (48) ammette che si possano trovare tanto nell'avvelenamento acuto che nel subacuto, e questo pure dicono *Alessi* e *Pieri* (49) citati da *Pacinotti* (50) il quale invece li vide formarsi in brevissimo tempo in un caso in cui, contemporaneamente, trovò degenerazione grassa dell'epitelio renale.

Per quanto poi riguarda la questione: se questi infarti calcarei possano essere considerati come patognomonici dell'avvelenamento per composti mercuriali (come molti autori affermarono), credo che, ormai noi possiamo rispondere negativamente, poichè numerose osservazioni ed esperimenti ci dimostrano che nei reni si possono avere depositi di calce anche in molte altre contingenze. E così li vede *Kitt* (51) nella sclerosi totale dei reni, li provocarono *Litten* (52) e *von Werra* (53) con la legatura dell'arteria emulgente e, inoltre, li osservarono nell'avvelenamento da aloina, *Gottschalk* (54); da sottonitrato di bismuto, *Langhans* (55); da fosforo, *Paltauf* (56); da acetato di piombo, *Prévost* e *Binet* (57); da glicerina e toluilendiamina, *Afanasiew* (58); da bicromato potassico, *Ka-*

bierske (59); da acido ossalico, *Kobert* e *Kussner* (60) nonchè *Fränkel* (61) ed altri; da cloruro di bario, *Bary* (62); da composti di manganese, *Weichselbaum* (63) e *Neuberger* (64); da solfato di rame, jodio e jodoformio, *von Kossa* (65).

Mi resta, infine, da ricordare *Ascarelli* (66) il quale pure trovò, nell'epitelio dei canalicoli contorti, calcificazioni del tutto simili a quelle che si vedono nell'intossicazione da sublimato, dopo iniezioni ripetute di sangue defibrinato di un animale di specie diversa, e *Docray* (92) che ha avuto lo stesso reperto con iniezioni di tubercolina di *Koch*.

* * *

Da tutto ciò che son venuto man mano esponendo, credo opportuno di dovere brevemente riassumere quanto è ormai acquisito alla letteratura delle lesioni del rene nell'avvelenamento mercuriale, tanto dell'uomo che degli animali.

Gli studi di *Ludwigs* (67) e di *Ullmann* (68) sulla localizzazione del mercurio nell'organismo animale provano, che, in questa intossicazione, il parenchima renale trattiene a lungo il veleno.

Infatti noi possiamo ormai con sicurezza affermare che, qualunque sia la via d'ingresso (bocca, peritoneo, connettivo sottocut., ecc.) i composti mercuriali ledono costantemente il rene. Per ciò che riguarda l'uomo, nei casi acutissimi ed acuti, le lesioni che predominano sono: violenta iperemia e fatti emorragici; nei casi, che, al contrario, durano più a lungo, abbiamo un reperto anatomo-patologico che ricorda la nefrite parenchimatosa subacuta (*Weichselbaum* loc. cit.).

Quasi tutti gli AA. dicono che la sostanza corticale è aumentata di volume ed ha un colorito giallo-grigio-roseo spiccante sul colorito rosso-scuro-violaceo della sostanza midollare, che appare molto congesta.

Spesso sono visibili anche macroscopicamente gli infarti calcarei, sotto forma di strie biancastre irregolari che solcano la sostanza corticale.

Al microscopio poi trovasi rigonfiamento torbido e necrosi

dell'epitelio dei canalicoli uriniferi della corteccia, in cui sono prevalentemente colpiti i canalicoli contorti a gruppi ed a zone più o meno circoscritte. Alcuni trovarono degenerazione grassa, altri no. Molti osservarono cilindri jalini e granulosi ed una leggera infiltrazione parvicellulare nel tessuto interstiziale e spesso essudazione nello spazio capsulare dei glomeruli e necrosi del loro endotelio.

In questo caso, quasi costantemente (benchè ve ne siano di quelli, come i casi esposti da *Severi* (69) e da *Griffon* (70), in cui gli avvelenati morirono dopo 22 giorni e non furono rinvenuti infarti) trovansi depositi calcarei che colpiscono in modo predominante i canalicoli contorti, meno i canalicoli retti e talora anche i tubuli retti della sostanza midollare.

Per quanto poi riguarda gli sperimenti sugli animali, il rene del coniglio è quello che meglio ci presenta un insieme di lesioni simili a quelle del rene umano. Questo dicono positivamente *Weichselbaum* (32) e *Leutert* (20), e, tutti gli sperimentatori si sono valsi a preferenza di questo animale per studiare la calcificazione del rene, forse anche perchè il rene del coniglio (in opposizione a quello del cane) è un organo molto sensibile, la cui funzione fisiologica può alterarsi anche con mezzi molto blandi, ed il cui tessuto può presentare, come videro *von Kossa* (71) e *Levi* (72) visibili alterazioni anche con la semplice somministrazione di zucchero e di cloruro di sodio.

Anche nel coniglio si è visto che, perchè siano visibili calcificazioni nel rene, è necessario trascorra un certo tempo. Più il decorso dell'avvelenamento è lungo e più sicura ed intensa appare la calcificazione, dice *von Kossa* (65). Ciò videro pure (per non dire dei molti AA. che ho già citato) *Vasoin* (73) *Giuranna* (74), *Tolmatscheff* (75), *Hepp* (76), *Perow* (77), mentre *Pilliet* e *Cathelineau* (78), *Aiello* (79), *Minerbi* (80), *Lumière* e *Chévrotier* (81) e tanti altri, che studiarono l'avvelenamento acuto osservarono solamente delle lesioni gravissime infiammatorie e degenerative, ma non videro depositi calcarei.

Quanto alla origine, ed alle cause di questi depositi, ho già accennato alla disparità di opinioni che regna in proposito tra i vari e molti osservatori.

Al punto in cui è la questione crederei che, le differenti ipotesi, si potrebbero compendiare, molto sommariamente, nelle due seguenti:

a) I sali di calcio, che normalmente circolano nel sangue, si depositano nel rene perchè gli elementi che lo costituiscono sono profondamente lesi dal sublimato.

La lesione prodotta da questo veleno è, secondo alcuni, un fenomeno degenerativo e necrotico (necrosi da coagulazione) secondo altri un fatto infiammatorio, per altri infine è un turbamento di funzioni per il quale l'epitelio, perdendo il potere di segregare i sali calcarei, ne resta caricato.

b) I sali di calcio non si depositano nel rene per una degenerazione calcarea che avvenga in seno all'organo; ma in conseguenza dell'azione decalcificante che il sublimato ha sulle ossa; la calce sciolta dal veleno, passa in circolo, e, per via metastatica, si va a depositare nei reni.

* * *

Nessuno, che io mi sappia, ha fino ad oggi investigato quali alterazioni si potevano osservare iniettando direttamente il $HgCl_2$ nel parenchima renale. Tutti gli OO. precedenti hanno leso quest'organo o, facendo ingerire il veleno, o iniettandolo sotto cute, o nel peritoneo; in tal modo la lesione renale riusciva sempre un frammento del grande quadro dell'intossicazione dell'intero organismo.

Io, invece, tentai di cercare, in modo diretto, come reagivano i varî elementi costitutivi di questo importante organo emuntorio di fronte ad un veleno che si mostra per esso così pernicioso, indipendentemente dall'effetto che il sublimato può esercitare su tutto l'intero organismo.

Come animale da esperimento scelsi il coniglio. Con una tecnica operativa rigorosissima faccio (preferibilmente a sinistra), un taglio dorso-lombare, aggredisco il rene e inietto nella sostanza corticale $^1/_{10}$ o $^2/_{10}$ di cmc. di una soluzione di $HgCl_2$ in varia concentrazione (dall' 1 al 7 $^0/_0$) a seconda dei

casi. Suturata la ferita lascio a sè gli animali e li uccido a varia distanza dal giorno dell'operazione.

I conigli che superarono meglio l'operazione furono quelli che pesavano almeno 1 kg. $^1/_2$. Notai in tutti che il peso diminuiva fin verso il 12°-15° giorno dalla operazione; dopo di che andava aumentando. In generale sopravvissero alla operazione e furono uccisi dopo aver superato i 15 giorni dalla iniezione, soltanto quei conigli i quali avevano ricevuto una dose di $HgCl_2$ non superiore a gr. 0,001—0,003 $\times$ kg. d'animale.

Quando l'animale viene a morte, non si trova alcuna differenza sensibile nel peso dei due reni. Il rene operato aderisce mediante la capsula adiposa alla cicatrice muscolare nel punto della iniezione.

Sezionando il rene, se l'animale è morto poco tempo dopo l'operazione, un tratto limitato bianco-roseo indica il punto in cui cadde l'ago, la sostanza corticale ha un colore rosso-vivo che contrasta col colorito della sostanza midollare la quale è di un rosso-viola carico; al contrario, dopo 12-15 giorni dall'operazione, non si osserva differenza di colorito tra le due sostanze e soltanto una cicatrice piccola, retratta, stridente al taglio segna il punto della iniezione. In molti casi vidi anche macroscopicamente accanto alla cicatrice delle strie di un colorito bianco grigiastro che, per il loro aspetto esteriore erano del tutto simili alle strie di calcificazione descritte dagli AA. nell'avvelenamento da sublimato.

Di ogni rene vennero fissati numerosi pezzi in liquido di *Flemming*, in alcool ed in $HgCl_2$ e furono tentate le colorazioni più adatte: emallume *Mayer* con eosina od orange, metodo *Martinotti* con safranina ed acido cromico, metodo *Flemming* alla safranina. Fu fatta anche la reazione di *Stieda* per la ricerca del pigmento ematico.

Le migliori colorazioni della sostanza calcarea si ottennero adoperando su pezzi fissati in alcool od in sublimato, coloranti a base di ematossilina, come fece *Litten* (90).

La presenza di sali di Ca, fu svelata anche mediante particolari reazioni chimiche e cromatiche. Per le prime mi valsi di HCl o di HNO_3 con cui ottenni svolgimento di bollicine

di CO_2, oppure di H_2SO_4 mediante il quale osservai la formazione di microscopici aghetti di solfato da Ca. Per le reazioni cromatiche usai sostanze le quali hanno la particolarità di colorare elettivamente i sali di Ca: tali sostanze sono l'alizarina, il pirogallolo, la purpurina ed il nitrato d'argento.

L'alizarina e la purpurina sono sostanze estratte dalla *rubia tinctorum* e posseggono la proprietà di colorare le ossa degli animali che le ingeriscono, a questo scopo le adoperò *Duhamel* (82). L'alizarina fu usata anche da *Rawitz* (83), ed *Oestreich* (84) ci dà estese notizie su di essa. Vi sono molte specie di alizarine: le più usate sono il bleu d'alizarina R (solubile in alcool) ed il bleu d'alizarina S (solubile in acqua). Io usai quest'ultimo che sciglievo in acqua al 3 °/₀. Ponevo i tagli in questa soluzione e dopo 4-5 ore la reazione era avvenuta. Siccome l'alizarina S ha la proprietà di formare con la calce delle lacche azzurre, i depositi calcarei spiccano in un bel azzurro sul fondo uniformemente giallastro del preparato.

Il pirogallolo, come dicono anche *Grandis* e *Mainini* (85) non dà dei preparati molto soddisfacenti. La reazione si fonda sulla proprietà che questa sostanza ha di dare dei sali che fissano l'O. atmosferico dando una colorazione bruna. Bisogna però lavare antecedentemente le sezioni accuratamente con H_2O distillata per togliere tutti i sali solubili di Na, K e Mg; restano così i soli sali di Ca insolubili che col pirogallolo si colorano in bruno.

Belle colorazioni si ottengono con la purpurina, introdotta nell'uso dal *Ranvier* (86). Le sezioni si colorano per 12 ore in una soluzione alcoolica satura, poi si lavano in una soluzione fisiologica di NaCl. La calce si colora in un rosso porpora, il fondo in giallo orange.

Il nitrato d'argento proposto da *von Kossa* (65) ha la particolarità di rivelare sotto forma di puntini neri anche i più piccoli granuli calcarei che si formano nell'interno delle cellule che incominciano a calcificare.

I tagli si colorano per 5′ in una soluzione acquosa di $AgNO_3$ al 5 °/₀, si lavano per poco in una soluzione di Na_2So_4

al 5 % per togliere l'eccesso di $AgNO_3$ indi si può colorare tutto il preparato con vesuvina acquosa.

* * *

Ho diviso le esperienze in 3 gruppi, scegliendo per criterio di divisione la durata della vita degli animali dopo la iniezione, essendo questa durata (secondo gli AA. più competenti) una delle più favorevoli condizioni perchè si effettui il deposito di Ca. nel rene.

I Gruppo. — (Conigli che vissero da poche ore ad 8 giorni dopo la iniezione).

Esperienza I. — (Conigli che vissero al massimo 1 giorno). — Come risulta dal protocollo delle esperienze ho riunito in questo sottogruppo 4 conigli (I, III, VII, XIX). Il I ricevette nel rene sinistro una iniezione di $^1/_{10}$ di cm^3 di soluzione 7 % di $HgCl_2$ e morì dopo poche ore: il III ricevette una iniezione di $^1/_{10}$ di cm^3 di soluzione all'1 %: il VII ricevette nel rene sinistro previo il solito taglio lombare, $^2/_{10}$ di cm^3 di soluzione all'1 %, contemporaneamente gli fu iniettato nel rene destro $^2/_{10}$ di cm^3 della stessa soluzione attraverso la cute disinfettata senza incisione alcuna: il XIX ricevette nel rene sinistro una iniezione di $^2/_{10}$ di cm^3 di soluzione al 2 %. Questi 3 ultimi conigli morirono tutti entro le 24 ore.

Esame microscopico. — Nei preparati fatti coi reni di questi conigli si vede che l'iniezione è caduta nella sostanza corticale, un po' in basso, quasi in vicinanza della sostanza midollare. Quivi notasi una zona abbastanza estesa di tessuto completamente distrutto. Tutto all'intorno di essa, nel tessuto intercanalicolare, non sono più visibili i nuclei del tessuto interstiziale, si osserva invece un fitto detrito nucleare, composto di tanti frammenti irregolari i quali hanno assunto forme varie di zolle e di granuli fortemente tinti dal colore nucleare. Nelle parti più periferiche di questo detrito d'aspetto granulare, si notano degli elementi cellulari più conservati a nucleo rotondo, ben colorato, con un esilissimo contorno di sostanza protoplasmatica (leucociti). Evidentemente il detrito suddescritto si è formato per la distruzione di questi ultimi elementi (carioressi). Qua e là si notano emorragie. L'epitelio dei canalicoli contorti, specialmente in vicinanza della parte lesa, si presenta molto alterato. In qualche punto esso è sfaldato ed è caduto nell'interno del canalicolo come massa amorfa. Altrove esso è ancora poggiato sulla massa propria, ma i nuclei non sono più colorabili ed il protoplasma ha assunto un aspetto omogeneo colorandosi diffusamente. In taluni tubuli, un po' distanti dalla lesione, i nuclei appaiono qua e là e sono abbastanza colorati. Sono, al contrario, ben colorati i nuclei fusati del connettivo interstiziale, mentre il tessuto parenchimatoso è caduto totalmente in necrosi.

Accanto a tubuli che hanno, nel loro interno, gli elementi epiteliali, quasi completamente distrutti, altri se ne osservano in cui il protoplasma non è stato distrutto totalmente e nei quali è ancora colorabile qualche nucleo in tutti i suoi dettagli.

Nei glomeruli che sono in vicinanza della lesione, si vede una discreta iperemia, il gomitolo vascolare è dilatato, lo spazio capsulare è un po' disteso, in alcuno di essi si osservano globuli rossi, e qualche globulo bianco.

Dalla zona di tessuto renale che è stata profondamente alterata dalla iniezione, scendendo ad osservare la sostanza midollare, si scorgono numerosissime emorragie interstiziali che si spingono anche a distanza dal punto leso. Nell'interno di qualche tubulo della midollare si nota qualche globulo rosso.

Queste sono in complesso e, brevemente riassunte, le lesioni osservate nei diversi animali morti entro 24 ore dall'iniezione.

Nei preparati fatti col rene del coniglio XIX, si è fatta la reazione di *Weigert*. Con tale reazione, nella zona di tessuto colpito dalla iniezione, si è molto evidentemente colorata in azzurro una trama delicatissima di fibrina.

Esperienza II. — (Conigli che vissero 2 giorni). — Appartengono a questo sottogruppo tre conigli (IX-X-XX). Al IX l'iniezione di $^{2}/_{10}$ di cmc. di soluzione di $HgCl_2$ al 5 % fu praticata senza incisione (attraverso la cute disinfettata accuratamente), nel rene sinistro. Lo stesso fu fatto al X. Al XX invece, l'iniezione di $^{2}/_{10}$ di cmc. di soluzione al 2 % fu fatta dopo aver fatto un taglio dorso-lombare, in corrispondenza del rene sinistro. Tutti e tre i conigli morirono nelle 48 ore circa.

Esame microscopico. — Nei preparati fatti coi reni di questi tre conigli, si può benissimo vedere il punto dove fu praticata la iniezione. Benchè abbia cercato di limitarla alla sostanza corticale, essa è caduta in parte anche nella midollare. Ciò specialmente si nota nel coniglio IX. Una trama amorfa data da tessuto necrotizzato, nelle maglie del quale si trovano qua e là sparsi gruppi di globuli rossi, segna il punto d'iniezione. In prossimità di questa zona necrotica si notano numerosissime granulazioni irregolari, senza forma ben definibile, ben colorabili coi colori nucleari, assomiglianti ad un detrito, tra cui si nota qualche globulo bianco molto alterato che presenta fenomeni di disfacimento ben manifesti. Questo detrito misto a globuli bianchi si vede in molti punti infiltrato negli spazi intercanalicolari e là ove esso è più abbondante, ivi i canalicoli renali mostrano il loro epitelio completamente necrotizzato.

Esistono, specialmente a distanza dalla lesione, tubuli nei quali l'epitelio presenta qua e là i nuclei ancora bene colorabili. Nei glomeruli non abbiamo che una modica iperemia. Il tessuto interstiziale del rene, tranne nel punto direttamente leso, quasi ovunque si mostra integro.

L'esame dei preparati fatti col rene del coniglio X mostra la solita

zona di tessuto necrotizzato nel punto ove cadde l'ago. Essa si è colorata un po' pallidamente col colore protoplasmatico (eosina) nelle parti centrali, verso la periferia sono visibili gli abbondanti detriti sopradescritti, ben colorati col colore nucleare misti a qualche globulo bianco ancora ben conservato nella sua forma. In molti punti si vede che questi detriti misti a globuli bianchi occupano, quasi focolai, piccoli territori di parenchima renale infiltrandosi fra i canalicoli renali il cui epitelio è caduto completamente in necrosi.

Un po' lungi dalla lesione principale, e dove probabilmente non è giunto l'effetto diretto della iniezione, possono osservarsi canalicoli con l'epitelio ancora abbastanza bene conservato: infatti il nucleo della cellula si mostra colorato e solamente il protoplasma cellulare è alquanto sfrangiato verso il lato che guarda il lume ghiandolare. In molti tubuli si vedono cilindri di aspetto jalino e altri di aspetto granuloso.

Sono abbondanti le emorragie specialmente nel tessuto interstiziale ed anche nell'interno di qualche glomerulo che appare molto congesto. Nel tessuto interstiziale i nuclei sono abbastanza bene colorabili tranne nei punti occupati dalla infiltrazione sopra descritta.

Nei preparati fissati colla miscela osmio cromoacetica di *Flemming* e colorati con saffranina 0, oltre alle suddescritte lesioni si notano più minute particolarità. Nei tuboli contorti si osservano qua e là masse amorfe che ne riempiono totalmente il lume. Sono probabilmente formate da epiteli necrotizzati che si sono staccati dalla loro sede d'impianto e sono caduti nell'interno dei canalicoli medesimi. In altri punti solo alcune cellule hanno il loro protoplasma un po' alterato mentre il nucleo si colora ancora bene. Altri nuclei invece o si colorano molto debolmente o presentano fenomeni di frammentazione e di soluzione della sostanza cromatica (carioressi-cromatolisi). Molti tubuli, specialmente ad una certa distanza dalla lesione, hanno un epitelio quasi del tutto normale e nell'interno di alcuni di essi, specialmente in quelli che decorrono nella sostanza midollare, si può vedere qualche cilindro jalino o granuloso.

Notasi ancora la presenza di qualche isolata figura cariocinetica in uno o due nuclei dell'epitelio di canalicoli contorti un po' distanti dalla lesione. Nei preparati del coniglio XX oltre a tutte le lesioni precedentemente descritte si nota, con la reazione del *Weigert*, una delicatissima trama fibrinosa che occupa la parte centrale della lesione.

Esperienza III. — (Conigli che vissero 3 giorni). — Appartengono a questo sottogruppo 2 conigli (XII e XIII) i quali ricevettero nel rene sinistro, dopo aver fatto il solito taglio dorso-lombare, rispettivamente $^{3}/_{10}$ e $^{2}/_{10}$ di cmc. di soluzione al 5 %.

L'*esame microscopico* dei reni di questi conigli non diede differenze rilevanti, messi a confronto con quelli esaminati precedentemente.

Esperienza IV. — (Coniglio che visse 4 giorni). — È questo il coniglio V

nel cui rene sinistro, dopo incisione lombare, iniettai $^1/_{10}$ di cmc. di soluzione al 5 %. Morì dopo 4 giorni.

All'*esame microscopico* del rene operato presentò oltre alle alterazioni già descritte nei reni dei precedenti conigli in vicinanza dell'area necrotizzata, specialmente alla periferia di essa, un fatto nuovo e cioè la presenza di qualche elemento più voluminoso ben colorabile col colore nucleare e che aveva l'aspetto di fibroblasta. Questo accennerebbe ad un inizio di neoformazione connettiva tendente a riparare in parte la lesione.

Esperienza V. — (Coniglio che visse 8 giorni). — Coniglio XI. — Taglio dorso-lombare. Iniezione del rene sinistro di $^2/_{10}$ di cmc. di soluzione al 5 %. Morte dopo 8 giorni.

L'*esame microscopico* dimostra tutti i fenomeni già osservati nei conigli che vissero meno di 8 giorni, però i fatti necrobiotici sono meno intensi.

II Gruppo. — (Conigli che vissero da 10 a 15 giorni dopo la iniezione).

Esperienza VI (10 giorni). — Coniglio XV. — Taglio dorso-lombare a destra. Iniezione nel rene destro di $^2/_{10}$ di cmc. di soluzione all'1 % di $HgCl_2$.

L'*esame microscopico* del rene destro di questo coniglio (cui già 55 giorni prima era stata fatta una iniezione nel rene sinistro) dimostra che la sede della iniezione è occupata in parte da residui di tessuto distrutto ed in parte da elementi connettivali giovani molto lassi, tra cui notansi dei fibroblasti.

Gli elementi parenchimatosi del rene non sono colpiti da alterazioni così gravi quali si vedono nei preparati precedenti. Solo in pochi canalicoli si osservano cilindri formati da completo disfacimento degli epiteli, cilindri che si sono colorati col colore protoplasmatico. All'infuori di qualche punto, quasi tutte le cellule dell'epitelio renale hanno conservato il loro nucleo ben colorabile. Al contrario il protoplasma è quasi ovunque colpito ed in molte cellule si mostra eroso e sfrangiato dal lato che guarda il lume ghiandolare. I glomeruli non si mostrano in generale molto alterati, soltanto le anse vascolari si mostrano un po' iperemiche.

Nella sostanza midollare si notano poche alterazioni. Ciò che veramente è interessante in questi preparati è il fatto che, non molto distante dal punto in cui la iniezione è caduta è possibile vedere nell'interno di parecchi canalicoli uriniferi, una sostanza che si colora intensamente con l'emallume e con i reattivi propri della sostanza calcarea (alizarina, nitrato d'argento, purpurina, pirogallolo) e che, trattata con soluzioni diluite di acidi minerali, si discioglie sviluppando delle bollicine gasose. Detta sostanza, in questi preparati non si colora in tutti i punti egualmente con l'emallume poichè, mentre in alcune parti ha

assunto un aspetto omogeneo colorandosi diffusamente, in altre parti invece ha un aspetto cristallino non regolare più scuro alla periferia, chiaro e brillante al centro. Di tutte le colorazioni per questa sostanza, la più bella, anche per ben vedere i rapporti tra la calce ed i tessuti circostanti, è quella data dall'emallume. La sostanza calcarea occupa i canalicoli uriniferi ed è possibile osservare qua e là qualche nucleo di cellule epiteliali addossato alle zolle ed ai cilindri cristallini.

I glomeruli non sono colpiti dalla calcificazione, soltanto in uno di essi ho trovato un piccolo blocco di una sostanza che ha assunto una colorazione brillante coll'emallume (sostanza calcarea?). Questo però è stato un reperto isolato. Nei preparati fissati in liquido da *Flemming* e colorati con saffranina non si nota nè degenerazione grassa nè fenomeni cariocinetici.

L'esame dei preparati ci rivela, secondo me, due fatti. In primo luogo la formazione di un tessuto connettivo ancora lasso all'intorno della lesione necrotica, prodotta dalla iniezione fatta nel parenchima renale, con scomparsa graduale del detrito granulare osservato negli esperimenti precedenti, in secondo luogo, la comparsa nell'interno dei canalicoli contorti posti in vicinanza del focolaio, di una sostanza che, per i caratteri microchimici che presenta non esito a chiamare sostanza calcarea. Se ora esaminiamo un po' da vicino la genesi di questi due fatti, crediamo sia ammissibile la seguente ipotesi.

La neoformazione connettivale si produce (secondo noi) per la continuazione di quel processo che abbiamo veduto iniziarsi già nei conigli precedenti e cioè per la formazione di fibroblasti dalle cellule fisse del tessuto connettivo interstiziale, i quali vengono così a costituire un tessuto cicatriziale che in questo rene (10 giorni dopo l'iniezione) si mostra formato già di elementi piuttosto lassi.

Quanto al modo di riassorbirsi e di scomparire del detrito è supponibile che le granulazioni possano essere state disciolte e trasportate via dalle correnti plasmatiche, in parte forse inglobate ed asportate da leucociti, e questo crederei di poter supporre, anche perchè nei precedenti reperti ho notato, tra l'informe detrito, la presenza di leucociti ben conservati. Quanto alla comparsa della sostanza calcarea, debbo notare che in questo rene non potei trovare, non ostante ripetuti esami, che pochi canalicoli contenenti calce e, soltanto in pochissimi, quell'aspetto cristallino particolare della calcificazione completa. Tuttavia le reazioni microchimiche, essendo positive, ci autorizzano a dire che verso il 10° giorno dalla iniezione di $HgCl_2$, nel rene del coniglio si formano infarti calcarei.

Esperienza VII (11 giorni). — Coniglio XVI. — Taglio dorso-lombare ed iniezione nel rene sinistro di $^2/_{10}$ di cmc. di soluzione al 1 $^1/_2$ % di $HgCl_2$. Viene ucciso 11 giorni dopo.

Esame microscopico. — Molto simile a quello del coniglio precedente.

Si notano lievissimi fenomeni degenerativi. I depositi calcarei non sono molto abbondanti, tuttavia sono bene visibili nell'interno di qualche canalicolo posto vicino al punto leso. È interessante soprattutto un punto del preparato in cui si osservano due cellule epiteliali con nucleo ben colorato e che hanno il protoplasma carico di granuli calcarei minutissimi. I glomeruli non si mostrano alterati.

Esperienza VIII (12 giorni). — Coniglio XXI. — Taglio dorso lombare ed iniezione nel rene sinistro di $^2/_{10}$ di cmc. di soluzione all'1 % di $HgCl_2$. Ucciso 12 giorni dopo.

L'*esame microscopico* di questo rene offre uno splendido esemplare di calcificazione circoscritta specialmente ai tuboli contorti della sostanza corticale prossima alla lesione. I preparati colorati col nitrato d'argento e con l'emallume mostrano tutti i differenti stadî di passaggio della calcificazione. Non si notano nè cariocinesi nè fatti di degenerazione grassa.

Esperienza IX (15 giorni). — Appartengono a questo sotto-gruppo 2 conigli (II e IV) ai quali, dopo il solito taglio dorso-lombare, fu iniettato nel rene sinistro $^1/_{10}$ di cmc. di soluzione di $HgCl_2$ rispettivamente all'1 % ed al 3 %. Il II fu ucciso ed il IV morì di coccidiosi.

All'*esame microscopico* dei reni di questi conigli si osservano numerosissimi infarti calcarei nell'interno dei canalicoli della sostanza corticale che circondano il punto in cui fu praticata la iniezione. Questi tubuli mostrano i diversi stadî di passaggio della calcificazione del loro epitelio. Osservando a forte ingrandimento (Zeis 4/E) si vedono canalicoli in cui l'epitelio mostra ancora i fatti necrotici che si vedono nei conigli precedenti. Infatti alcune cellule sembrano fuse tra di loro, non mostrano più la presenza di nuclei, esse si colorano in modo diffuso col colore protoplasmatico.

Accanto a questi canalicoli, altri se ne osservano in cui le cellule incominciano a contenere nel loro protoplasma dei granuli di sostanza calcarea i quali si sono colorati con l'emallume.

In qualche cellula si vede ancora qualche nucleo o, almeno, qualche residuo di esso. Accanto a queste cellule incompletamente calcificate, altre se ne possono osservare nelle quali tutto l'epitelio è calcificato in modo omogeneo.

Infine osserviamo tubuli contorti riempiti totalmente da sostanza calcarea che ha assunto una forma veramente cristallina. Queste masse cristalline prendono, con la colorazione nucleare, un tono cupo nei bordi, mentre verso il mezzo si colorano poco ed hanno un aspetto chiaro e brillante. Di più al centro di alcune di esse, nella parte che corrispondeva all'antico lume del canalicolo, hanno una parvenza granulare, quale si mostra in certi minerali di forma rotondeggiante, formatisi per stratificazione attorno ad un nucleo, quando sieno sezionati trasversalmente. Le alterazioni acute dei primi giorni, si vanno attenuando. Tut-

tavia è possibile ancora vedere, nei pressi del punto d'iniezione, alterazioni specialmente nel protoplasma di cellule epiteliali che mostrano però integro il loro nucleo. I glomeruli non mostrano in generale gravi modificazioni. La loro capsula è leggermente dilatata. Si osserva un aumento di tessuto connettivo specialmente all'intorno delle zone in cui l'epitelio è calcificato. Nei punti un po' distanti dalla iniezione si vede quasi spenta ogni traccia dei fenomeni reattivi dei primi giorni. Nei preparati fatti col rene del coniglio IV, alcuni tagli che sono caduti a livello della sostanza midollare, mostrano una sostanza a fini granuli che riempie, quasi fosse un getto, il lume dei tubuli renali, i quali mostrano però integro il loro epitelio.

Non si possono qui osservare le forme cristalline, eleganti, che assume la calce quando riempie i canalicoli della sostanza corticale. Però il fatto che la sostanza trovata in questo reperto, si scioglie con acidi minerali, si colora intensamente con l'emallume e dà le reazioni microchimiche con i reattivi della sostanza calcarea mi autorizza a ritenerla calce. Non sono osservabili fenomeni cariocinetici nè fatti di degenerazione grassa.

III Gruppo. — (Conigli che vissero fino a 75 giorni dalla iniezione).

Esperienza X. (25 giorni). — Coniglio XIV. — Taglio solito, iniezione nel rene sinistro di $^1/_{10}$ di cmc. di soluzione all'1 °/₀ di $HgCl_2$. Ucciso 25 giorno dopo.

All'*esame microscopico* la zona della iniezione è stata colmata da un tessuto connettivo neoformato a maglie abbastanza compatte, fra le quali notasi qualche fibroblasto. Sono ormai quasi del tutto scomparsi i fenomeni gravi dei primi giorni. Nella sostanza corticale, intorno al luogo in cui fu praticata la iniezione vi sono splendidi depositi di sostanza calcarea con tutte le particolarità suddescritte. Non si osservano fenomeni cariocinetici nè traccia alcuna di degenerazione grassa.

Esperienza XI (65 giorni). — Coniglio XV. — Solito taglio, iniezione in 2 diversi punti della corticale del rene sinistro di $^1/_{10}$ di cmc. di soluzione all'1 °/₀. Dopo 55 giorni dalla operazione, utilizzo questo animale per l'esperienza VI servendomi del rene destro. (Vedi esperienza VI). L'animale è ucciso dopo 65 giorni della prima iniezione.

All'*esame microscopico*, all'infuori della parte in cui penetrò la iniezione, non si osserva più traccia alcuna di fenomeni infiammatori o degenerativi per parte dei varî elementi che costituiscono il parenchima renale. Circoscritti alla zona della iniezione, si osservano, numerosi cilindri calcarei, con una apparenza nettamente cristallina, che occupano il lume di molti canalicoli contorti della corticale.

Non si osserva alcun deposito calcareo nell'interno dei glomeruli.

Esperienza XII (75 giorni). — Coniglio XVIII. — Taglio solito e consecutiva iniezione nel rene sinistro in 2 punti diversi di $^1/_{10}$ di cmc. di soluzione all'1,5 °/₀ di $HgCl_2$. Uccido l'animale dopo 75 giorni.

L'esame microscopico ci dà, quanto alle lesioni infiammatorie e degenerative lo stesso quadro del rene della precedente esperienza. Benchè non molto numerosi sono tuttavia bene visibili anche qui i soliti depositi calcarei.

Questo è, brevemente riassunto, il protocollo delle esperienze.

Recapitolazione.

Prima di considerare partitamente il reperto anatomico dei tre gruppi di esperienze esposte, credo necessario premettere alcune considerazioni d'indole generale che riguardano i metodi operativi più opportuni, e la dose di $HgCl_2$ più conveniente per produrre calcificazione nel rene senza che l'animale muoia.

Come metodo operativo non è affatto consigliabile di praticare l'iniezione nel rene senza fare il taglio dorso-lombare anche quando attraverso ai tegumenti si sia afferrato benissimo (il che è facile nel coniglio) il rene sinistro. Così facendo, gli animali muoiono con molta facilità di peritonite perchè può darsi, non avendo il controllo della vista, o che qualche goccia di $HgCl_2$ penetri nella cavità peritoneale, o che l'ago laceri qualche organo o tessuto importante. Ciò purtroppo mi accadde per i conigli VII, IX e X, nei quali mi limitai a fare una accurata disinfezione della pelle, dopo di che volli osservare quali resultati si ottenevano infiggendo l'ago nel rene attraverso la cute intatta.

Essendo adunque necessaria l'operazione per limitare l'effetto del sublimato al solo rene, è conveniente usare conigli piuttosto grossi, altrimenti essi muoiono di shock (coniglio III).

Infine, da tutto il resoconto del I° gruppo di esperienze risulta chiaramente che le dosi forti che si iniettano servendosi di soluzione al 7, al 5 ed al 4 °/₀, oppure iniettando parecchi decimi di cmc. di soluzioni al 3 ed al 2 °/₀, sono in breve tempo mortali e non si prestano punto allo studio delle calcificazioni le quali cominciano a mostrarsi quando,

appunto, i fenomeni acuti prodotti dalla iniezione, cominciano a diminuire d'intensità.

Per questo ritengo che la dose più conveniente per produrre delle belle calcificazioni nell'epitelio renale, senza causare la morte del coniglio, sia quella di $^1/_{10}$ o $^2/_{10}$ di cmc. di soluzione di $HgCl_2$ all'1 % o all'1, 5 %.

Se ora vogliamo considerare partitamente i reperti microscopici dei tre gruppi di esperienze, vediamo che gli animali del I° gruppo ci mostrano un insieme di fenomeni che potremmo chiamare degenerativi e reattivi.

Tra i primi offrono particolare interesse quelli riguardanti la parte più altamente funzionante del parenchima renale, voglio dire gli epiteli dei canalicoli contorti. Queste alterazioni, nei preparati di questo gruppo di esperienze si presentano con gradi diversi di gravità che posso riassumere brevemente così:

a) La cellula è ancora impiantata sulla membrana basale, il suo nucleo si colora abbastanza bene, ma la porzione di essa che guarda il lume ghiandolare è completamente erosa e sfrangiata;

b) Pochi nuclei soltanto sono ancora colorabili e sono circondati da un debolissimo contorno protoplasmatico che poggia sulla membrana basale, il restante epitelio o si è staccato e riempie il tubo ghiandolare, oppure è rimasto in posto, ma le singole cellule sono come saldate ai loro margini, si colorano uniformemente, non mostrano nucleo, hanno insomma un aspetto necrotico;

c) La necrosi dell'epitelio è totale e completa, le cellule morte o sono distaccate dalla membrana basale oppure sono rimaste in sito, il protoplasma morto si colora debolmente ed uniformemente, il nucleo è scomparso.

Fatti degenerativi di questo genere, ma quasi sempre con minor gravità, si osservano anche nei tubuli retti della midollare che si possono vedere pieni di cilindri jalini e granulosi.

Fra i fenomeni reattivi porrei l'intensa congestione, specialmente nei glomeruli del *Malpighi*, le emorragie nei vasi

della sostanza midollare ed infine un altro fenomeno già osservato da parecchi autori che si occuparono dell'argomento, e cioè la infiltrazione parvicellulare nel tessuto interstiziale.

Ho già esposto dettagliatamente nel resoconto delle esperienze come si manifesta questo fenomeno. Non mi resta qui da ripetere altro se non che in moltissimi preparati del primo gruppo potei osservare che, specialmente in quelle zone di sostanza corticale in cui l'epitelio dei canalicoli era caduto totalmente in necrosi, vale a dire in quei punti nei quali maggiormente i tessuti avevano risentito l'effetto pernicioso del sublimato, ivi poteva vedersi, attorno ai canalicoli medesimi, un abbondante detrito, formato da numerosi granuli di grossezza e forma irregolare, tra cui si poteva anche scorgere qualche leucocito intatto, detrito il quale in alcuni punti era così cospicuo da allontanare tra di loro i canalicoli della sostanza corticale del rene. Tale detrito aveva in molte parti l'aspetto di un infiltrato parvicellulare, caduto secondariamente in necrosi.

Sorge ora, a questo punto, la questione sul significato di questa infiltrazione.

Certamente il fatto era stato osservato anche da altri autori che studiarono il rene da sublimato, e se io pure avessi trovato questo reperto dopo avere avvelenato (come fecero essi) animali per bocca o per altra via, non me ne sarei punto preoccupato.

Ma siccome, che io mi sappia, non vi è alcuno che abbia studiato l'effetto di iniezioni direttamente fatte nel rene con sublimato, così mi pare di essere nel vero ammettendo per analogia, che nel rene, possa accadere lo stesso fenomeno che si osserva nel tessuto sottocutaneo dell'uomo o degli animali, dopo una iniezione di un preparato di mercurio.

Sappiamo che il sublimato è un veleno protoplasmatico potentissimo e, recentemente *Gaglio* (87) vide che, anche diluitissimo, giungendo a contatto dei leucociti, dapprima ne affievolisce la vitalità, poscia li uccide. Però esso non agisce mai direttamente come tale nell'organismo, ma, come osserva *Bernatzik* (88), giunto a contatto dei liquidi albuminoidi dei

tessuti, si combina con essi formando degli albuminati di mercurio.

Ora, mentre il sublimato esercita sui leucociti un'azione chemiotattica negativa, questi albuminati hanno, al contrario, una fortissima azione chemiotattica positiva la quale spiega molto bene la genesi delle nodosità che si formano nel connettivo sottocutaneo, alcune ore dopo l'iniezione di soluzione di sublimato.

Questo vide accadere sperimentalmente, oltre che nel tessuto sottocutaneo, anche nei muscoli, *Tomaschewitsch* (89) e perciò ritengo che ciò pure debba avvenire nel rene.

Il sublimato iniettato, si trasforma, nel punto stesso dove fu introdotto ed a spese dell'albumina dei tessuti che distrugge, in albuminato mercurico, il quale a causa del suo forte potere chemiotattico determina una eccitazione degli elementi mobili. Questi leucociti accorsi, vengono tosto alterati ed uccisi dal veleno, formando un materiale necrotico che stimola altri elementi mobili ad accorrere. Questa massa d'elementi in gran parte frammentati, in piccola parte ancora integri, appare a noi sotto forma di un detrito coi caratteri che già descrissi nei preparati.

Nelle esperienze del II gruppo, cioè negli animali che vissero da 10 a 15 giorni dopo l'iniezione, i fenomeni degenerativi che si osservano nel I gruppo di esperienze, sono molto attenuati, al contrario vediamo comparire, specialmente nell'epitelio dei canalicoli contorti, un fatto nuovo: la calcificazione. Già nella fine della prima parte di questo lavoro avevo brevemente riassunte le varie ipotesi fatte dai diversi AA. per spiegare la genesi di questo deposito di calce. Mi pare che le mie esperienze dimostrino chiaramente che nell'avvelenamento da sublimato, l'infarto calcareo del rene non si forma per una metastasi di sali calcarei consecutiva a distruzione di tessuto osseo; ma per una vera azione diretta del sublimato sull'epitelio del rene medesimo. Tale azione è, come dissi già, propria a molti altri sali di metalli pesanti ed anche a diverse altre sostanze.

Un'altra particolarità messa in evidenza dai preparati di

questo gruppo di esperienze è che il deposito calcareo si forma, prevalentemente nei canalicoli contorti e che incomincia non nel lume canalicolare, ma nelle cellule dell'epitelio medesimo. In molti punti questi depositi hanno l'aspetto di veri cilindri.

I depositi calcarei che si vedono invece nei tubuli retti della sostanza midollare sono più piccoli, non hanno un aspetto cristallino, tanto che fanno supporre che essi non si siano formati nel luogo in cui li osserviamo, ma che siano stati trasportati dalla sostanza corticale mediante la corrente dell' urina.

Noi ci domandiamo: perchè la sostanza calcarea va a depositarsi a preferenza nell' epitelio dei canalicoli contorti?

Molto verosimilmente la calcificazione colpisce l'epitelio del canalicolo contorto, perchè questo, rappresentando la parte più altamente funzionante del parenchima renale, più fortemente aveva risentito l' effetto dello stimolo dato dal sublimato. Noi sappiamo dagli studi già citati di *Litten* e di altri, nonchè da quelli dell' *Aufrecht* (91) che il più piccolo disturbo di circolo dà, anche dopo breve tempo, in primo luogo alterazione di questo epitelio; le esperienze fatte sui conigli che morirono dopo pochi giorni, dimostrano che l'effetto più pernicioso del sublimato si vede appunto negli epiteli dei canalicoli contorti; da tutto ciò crederei di dover ammettere che è in conseguenza dei fenomeni necrotici prodotti dal veleno iniettato che la calce si va a depositare sulle cellule morte.

Si sa che in tutti i processi che conducono alla coagulazione di liquidi o di elementi di tessuti è frequente osservare la deposizione di sali calcarei.

Ciò può avvenire ad esempio nelle masse caseificate del tubercolo, nelle necrosi ischemiche, nei trombi sanguigni (fleboliti), nelle neoformazioni infiammatorie ed in altre svariate circostanze.

Analogamente ciò accade nell' epitelio renale quando il sublimato ha prodotto in esso fenomeni di necrosi da coagulazione.

Però questa ipotesi, benchè spieghi quelle calcificazioni nelle quali non è più possibile osservare alcuna vestigia della

cellula, non può poi interamente darci ragione della genesi di quei depositi calcarei nei quali si osserva ancora la forma della cellula epiteliale e nell' interno di essa un nucleo ben colorabile.

Queste, debbo dire in verità, non molto frequenti osservazioni, potrebbero far sorgere il dubbio che la cellula al momento della calcificazione fosse ancora viva.

Comunque sia, resta sempre il fatto che i preparati di questo gruppo mostrarono la calcificazione in tutti i suoi gradi, dal semplice deposito di granuli nell' interno di qualche cellula, sino alla formazione di vere masse cristalline ed inoltre non mi fecero quasi mai vedere depositi calcarei nell' interno dei glomeruli.

Di particolare importanza fu la ricerca, negativa, della degenerazione grassa, fatta colla reazione osmica, in questo gruppo, come nel precedente. Il sublimato iniettato, non provocò mai questa degenerazione.

Un' altra ricerca che cercai di fare fu quella dei fenomeni cariocinetici. Non potei che in qualche raro caso osservare qualche mitosi, ma non crederei prudente trarre conclusioni precise da basi così incerte.

Al contrario osservai in questo II gruppo di esperienze una evidente proliferazione di connettivo nel punto distrutto dalla lesione e, tra i fasci di questo tessuto, notai alcune volte, qualche doppio filare di nuclei addossati l' uno all' altro, i quali starebbero forse a dimostrare un conato di rigenerazione parziale dei tubuli distrutti.

Nel III gruppo di esperienze a distanza dal luogo in cui penetrò l' ago, è spenta ogni traccia dei fenomeni reattivi e degenerativi che si osservavano nei primi esperimenti. Le calcificazioni sono ancora ben visibili ugualmente tanto 25 che 65 giorni dopo la iniezione con tutte le particolarità precedentemente esposte.

Avrei voluto seguire più a lungo l'esito di queste calcificazioni, avendo osservato che nel coniglio XVIII che visse fino a 75 giorni, i depositi calcarei non sono molto evidenti come nel coniglio XV (65 giorni). Conservo a questo scopo

preparati di un coniglio che visse 98 giorni e nel quale, benchè si veda il punto dove fu praticata l'iniezione, non è però possibile di vedere calcificazioni; ma non crederei di potermi pronunciare in tale questione senza l'appoggio di ulteriori esperimenti.

Mi basta per ora soltanto il poter dire che, anche dopo 75 giorni dall'iniezione si possono osservare calcificazioni nel parenchima renale del coniglio.

Da tutti i fatti che sono venuto esponendo credo, pertanto, di poter trarre le seguenti

Conclusioni.

1°. Se si inietta nella sostanza corticale del rene del coniglio, una soluzione di sublimato, si ottiene un deposito di sali calcarei nei canalicoli che circondano la sede della iniezione.

2°. Il deposito di sali calcarei non si presenta nei primi giorni dopo l'iniezione, la quale provoca, in primo tempo, soltanto dei fenomeni necrobiotici nei vari elementi che costituiscono il tessuto renale.

3°. La perdita di sostanza, prodotta dalla ferita, dapprima si riempie con un coagulo fibrinoso e con una infiltrazione parvicellulare; poscia per proliferazione del connettivo circostante, è occupata da un tessuto di granulazione che a poco a poco si muta in una vera cicatrice.

4°. La calcificazione compare in secondo tempo (9ª-10ª giornata), e si seguita ad osservare fino oltre al 15° giorno dall'iniezione.

5°. Essa rimane sempre circoscritta alle parti del rene che hanno direttamente risentito l'effetto della iniezione di sublimato, non è preceduta nè accompagnata da fenomeni di degenerazione grassa, occupa a preferenza l'epitelio dei canalicoli contorti ed è molto simile a quella descritta dagli autori negli avvelenamenti da preparati mercuriali introdotti nell'organismo per altre vie.

6°. La calcificazione può variare in quantità da un semplice deposito di pochi granuli nell' interno delle cellule fino alla comparsa di forme cristalline occupanti l'intero canalicolo; quando il processo è arrivato al massimo suo sviluppo, si ha la formazione di veri cilindri calcarei, i quali riempiono in parte od *in toto* i canalicoli uriniferi.

7°. I depositi calcarei si riconoscono perchè si sciolgono negli acidi minerali diluiti, con effervescenza, perchè trattati con H_2SO_4 puro formano cristalli di solfato di calcio, perchè danno le reazioni microchimiche particolari a loro con l' alizarina, il pirogallolo, la purpurina e il nitrato d' arg.; infine perchè si colorano intensamente con l' emallume.

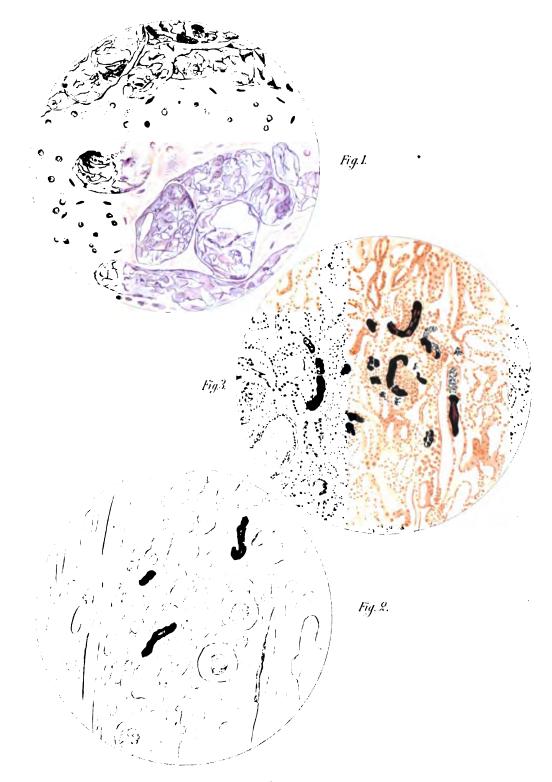
Bibliografia.

1. STRASSMANN, Berliner klin. Vochensch., No. 26, 1895.
2. SALKOWSKY, Ueber einige Veränderungen welche das Quecksilber im thierischen Organismus hervorruft. (Virchow's Arch., Bd. 37, 1866).
3. ROSEMBACK, Zeitschrift f. rat. Medic., Bd. XXXIII, 536, 1868.
4. KALMAN BALOGH, A higanyhalvag hatásáról. Orvosi Hetilap citato in Virchow. (Hirsch's Jahresbericht, I. A., 1875).
5. HEILBORN, Experimentelle Beiträge zur Wirkung subacut. Sublimat. Injectionen. (Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 8, 1878).
6. RAIMONDI, Degli avvelenamenti lenti da Ag, Hg, Pb con speciale riguardo alla alterazione del midollo delle ossa. (Annali Universali di Medicina, CCLI, 1879).
7. PREVOST, Étude expérimentale relative à l'intoxication par le mércure. Calcification des reins parallèle à la décalcification des os. (Revue Médicale de la Suisse Romande, 1882–1883).
8. BINZ, Centralblatt f. klin. Med., No. 18, 1883.
9. JABLONOWSKY, Ueber die Wirkung des Quecksilbers auf den thierischen Organismus. (Inaug. Dissert., Berlin, 1885).
10. DOLERIS et BUTTE, Nouvell. Arch. d'Obst. et de Ginecologie, n. 12, 1886.
11. SAENGER, Berlin. klin. Wochenschrift, No. 50, 1887.
12. GRÄWITZ, Deutsche med. Wochenschrift, 1888, No. 8.
13. LAZAREVIC, Exp. Beiträge zur Wirkung des Quecksilber. (Dissert., Berlin, 1879).
14. SCHLESINGER, Arch. für exp. Path., Bd. XIII, 1881.

15. SAENGER, (Discussion in Sitzung der Berl. med. Gesellschaft., v. 4 Januar 1888), citato da Klemperer in Virchow's Arch., Bd. 118.
16. VIRCHOW, Virch. Arch., Bd. VIII.
17. VIRCHOW, Virch. Arch., Bd. IX.
18. SCHLÄPFER, Virch. Arch. Bd. VII.
19. KAUFMANN, Neuer Beitrag zur Sublimatintoxications nebst Bemerkungen über die Sublimatniere. (Virch. Arch., Bd. CXVII, S. 227, 1889).
20. LEUTERT, Ueber die Sublimatintoxication. (Fortschritte d. Med., Bd. XIII, 1895).
21. KAUFMANN, Die Sublimatintoxication. (Breslau, W. Kobner, 1888).
22. NEUBERGER, Ueber die Wirkung des Sublimats aut die Niere bei Menschen und beim Thiere. (Ziegler's Beiträge, Bd. VI, 1889).
23. KLEMPERER, Ueber die Veränderung der Nieren bei Sublimatvergiftung. (Virch. Arch., Bd. 118, 1889).
24. KUSSMAUL, Constitutioneller Mercurialismus. Wurzburg 1861: in Klemperer, Virch. Arch., Bd. 118.
25. CALANTONI, Sulle alterazioni anatomiche nell'avvelenamento da sublimato. (Giornale della Associazione Napol. dei medici e dei naturalisti, 1892-1893).
26. ALESSANDRO, Contributo allo studio delle lesioni istologiche determinate nell'uomo dall'avvelenamento acuto per sublimato corrosivo. (Il Policlinico, Anno 1894, n. 17).
27. BACALOGLU, Intoxication suraiguë par le sublimé. (Bullet. et Mém. de la Soc. Anat., Paris, 1899).
28. BIGART, Empoissonnement par le sublimé. (Bullet. et Mem. de la Soc. Anat., Paris, décembre 1898).
29. STADFELDT, Centralbl. fur Gynäk, 1884, No. 77.
30. HOFFMANN, Wiener klinische Wochenschrift, No. 16, 1890.
31. LUDWIG, Wiener klinische Wochenschrift, No. 45, 1889.
32. WEICHSELBAUM, Der gegenwärtige Stande unserer Kenntnisse üeber die anatomischen Veränderungen bei Queoksilbervergift. (Centrbl. f. allg. Path. und Path. Anat. Bd. II, 1891).
33. PILLIET, citato in Cathelineau (Thèse de Paris, 1892).
34. WINTER, citato in Letoux (Thèse de Paris, 1898).
35. LUKASIEWICZ, Wiener klinische Wochensch., No. 29, 30, 1889.
36 CANUET, Empoissonnement par le bichlorure de mércure. (Bull. et mem. de la Soc. Anat. de Paris, 1898).
37. LETOUX, Contr. à l'étude des lesions dans l'intox. mércurielle. (Thèse de Paris, 1898).
38. BOUCHARD, citato in Letoux. (Thèse de Paris, 1893).
39. DURANTE G., Bull. de la Soc. Anat. de Paris, Juilliet 1892.
40. FLEISCHMANN, Centrabl. f. Gynäk., No. 47, 1886.
41. STEFFECK, Centralbl. f. Gynäk., No. 5, 1888.
42. NETZEL, Nordisch. Med. Arch., Bd. XVII, 1885.

43. SEBILLOTTE, Intox. par le sublimé. (Thèse de Paris, 1891).
44. BUTTE, De l'intox. par le sublimé employé comme antiseptique: citato da Sebillotte.
45. HALLOPEAU, Du mercure, action physiologique et thérapeutique. (Thèse d'agrégation, Paris, 1878).
46. THOMAS, Société méd. de Genève, 8 sept., 1897. Revue de la Suisse Romande, An. XVII.
47. BARBACCI, Contributo anatomico e sperimentale allo studio delle lesioni istologiche determinate dall'avvelenamento per sublimato. (Firenze, Lo Sperimentale, Anno 1891).
48. DELAUNAY, Contribution à l'étude de l'intoxication par le sublimé. (Thèse de Paris, 1893).
49. ALESSI e PIERI, citati da Pacinotti. (Rivista critica di Clinica Medica, 1902, III, n. 32).
50. PACINOTTI, Avvelenamento acutissimo da sublimato corrosivo per assorbimento peritoneale. (Rivista critica di Clininica Medica, 1902, n. 32).
51. KITT, Lehrbuch der path. anat. Diagnostick. (Stuggart, 1895).
52. LITTEN, Untersuchungen übar den hämorrhagischen Infarkt und über die Einwirckung arterieller Anämie etc. (Zeitschrift. f. klin. med., Bd. II, 1870).
53. VON WERRA, Virchow's Arch., Bd. 138, 1882.
54. GOTTSCHALK, Ueber die Einwirkung des Aloins auf den Körper, speciell auf die Nieren. Inaugural Dissertation, Leipzig, 1882.
55. LANGHANS, Path. Anat. Befunde bei mit Bismuthum subnitricum vergifteten Thieren. (Deutsc. Zeitsch. f. Chir., Bd. 22, 1885).
56. PALTAUF, Ueber Phoshorvergiftung (Wiener klin. Wochenschrift, No 25, 1888).
57. PREVOST et BINET, Recherches exper. sur l'intox. saturnine. (Rev. méd. de la Suisse Romande, n. 1889).
58. AFANASIEW, Virchow's Arch., Bd. 98, 1884.
59. KABIERSKE, Die Chromniere. (Inaug. Diss., Breslau, 1880).
60. KOBERT und KUSSNER, citati da Kossa in Ziegler's Beiträge, Bd. 29, S. 167, 1901.
61. FRÄNKEL, citato da Kossa in Ziegler's Beiträge, Bd. 29.
62. BARY, Beitrag zur Baryumwirkung. (Dissert. Dorpat, 1888).
63. WEICHSELBAUM, Centralbl. f. Allg. Path. und path. anat., 1891.
64. NEUBERGER, Ueber Kalkablagerungen in den Nieren. (Arch. f. Exp. path., Bd. 27, 1890).
65. VON KOSSA, Ueber die im Organismus kunstlich erzeugbaren verkalkungen. (Ziegler's Beiträge, Bd. 29, 1901).
66. ASCARELLI, Ricerche su alcune proprietà dei sieri emolitici. (Il Policlinico, 1901, n. 23).
67. LUDWIGS, Wiener klinische Wochenschrift, 28-32, 1890.

68. Ullmann, Distribuzione del mercurio negli organi. Citato in: Riforma Medica, IV, 1892, pag. 79.
69. Severi, Resoc. della R. Acc. Med. di Genova. (Gazzetta degli Ospitali, n. 57, 1895).
70. Griffon, Intoxication aigue par le sublimé. (Bull. et mém. de la Soc. Anat. de Paris, 1898).
71. Von Kossa, Beitrag zur Wirkung der Zuckerarten. (Pflüger's Arch., Bd. 75, S. 321).
72. Levi, Centrbl. f. allg. Path. u. path. An., Bd. VI, 1895.
73. Vasoin, Contributo allo studio delle lesioni istologiche dei reni nell'avvelenamento per sublimato corrosivo. (La Riforma med., n. 14-16, 1901).
74. Giuranna, Sulle lesioni renali nell'avvelenamento sperimentale da sublimato corrosivo. (Giornale Internaz. delle Scienze Mediche, XXIII, n. 20, 1901).
75. Tolmatscheff, citato da Neuberger in Ziegler's Beiträge, 1889: Wirkung des sublimats auf die Nieren.
76. Hepp, Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. XXIII, 1887.
77. Perrow, Zur pathologischen Anatomie der acuten Sublimatvergiftung. (Inaug. Dissert., Kasan, 1898); citato da Lurbasch und Ostertag. Ergebnisse der Allg. Path. u. path. Anat. des Menchen und Thiere, Bd. V, 1898.
78. Pilliet et Cathelineau, Société de Biologie de Paris, Octobre 1892, riassunto in Rif. Med., 268, 1892.
79. Aiello, Ricerche sperimentali sulla istologia patologica del nucleo negli avvelenamenti. (Riforma Medica, Vol. IV, 239, 1892).
80. Minerbi, Sul decorso dell'autolisi del rene in alcune forme di nefrite. (Rifor. med., n. 6, 1903).
81. Lumière et Chévrotier, Archives de Médecine expér. et d'Anat. path., XIII, Paris, 1901.
82. Duhamel, Lettres à Bonnet. (Journ. de méd. de Vandermonde, 1757), citato da Grandis e Mainini in Arch. Italien. de Biologie, Vol. XXXIV, 1900.
83. Rawitz, Anatomische Anz., Bd. 11, 1896.
84. Oestreich, Vedi: Ehrlich, Krause, Mosse, Rosin, Weigert, Encyclop. der Mikrosk. Technik, Berlin, 1903.
85. Grandis et Mainini, Sur une reaction colorée qui permet de révéler les sels de calcium déposés dans le tissus organiques. (Arch. Italiennes de Biologie, XXXIV, 1900).
86. Ranvier, Traité technique d'histologie, Vol. I, pag. 280.
87. Gaglio, Action du mércure sur les leucocytes. (Arch. Italiennes de Biologie, XXVIII, 1897).
88. Bernatzik e Vogl, citato in Cantani e Maragliano. Trattato italiano di Pat. Med., Vol. I, p. IV.

89. TOMASCHEWITSCH, Die localen Veränderungen bei Thieren unter dem Einfluss von Iniektionen löslicher und unlöslicher Quecksilberpräparate. Citato da Lurbasch negli Ergebnisse der allg. Path. und path. Anat. des Men. u. Th., V, 1898.
90. LITTEN, Ueber pathologischen Verkalkungen und Kalmetastasen in den Nieren. (Virch. Arch. Bd. 83, 1881).
91. AUFRECHT, Zur Kenntnis der Koagulations nekrose. (Centralblat. f. innere Med., 10, 1896).
92. DOCRAY, On experimental calcification: Dissert. (The Victoria University, Manchester, 1898).

A. Tartarini Gallerani — *Azione del sublimato sul rene.*

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica di Firenze
diretto dal Prof. G. BANTI].

RICERCHE
SUL MODO DI COMPORTARSI DELLE FIBRE ELASTICHE
NELLE CIRROSI RENALI ED EPATICHE

del Dott. CESARE FENZI.

(Con due tavole).

Il modo di comportarsi del tessuto elastico negli stati patologici dei diversi tessuti ed organi fu fino ad oggi poco curato; credo perciò opportuno accennare rapidamente il metodo d'indagine seguito nelle mie ricerche, prima di esporne i risultati.

Dei diversi metodi di fissazione, provai l'alcool, il sublimato, il liquido del *Foà*, quello dello *Zenker*, del *Flemming*. Salvo quest'ultimo, tutti gli altri dànno buoni risultati; migliori però sono il liquido del *Foà* e il sublimato. La fissazione in alcool, dopo un tempo più o meno lungo, altera le fibre elastiche, le quali perdono in parte la loro affinità con l'orceina e si colorano male.

Tanto l'inclusione in paraffina che quella in celloidina mi servirono bene.

Le migliori colorazioni specifiche del tessuto elastico le ottenni col metodo *Taenzer-Unna* modificato dal *Livini*, cui feci seguire una colorazione di fondo con la vesuvina in soluzione acquosa. Con questa vengono colorati i nuclei, e se si fa un lavaggio non troppo prolungato in acqua e in alcool assoluto, rimane leggermente colorato anche il protoplasma

cellulare, e le fibre elastiche col loro colore rosso violaceo spiccano assai distintamente.

Per ciascun caso studiato feci ancora colorazioni di confronto col metodo del *Van Gieson*, per mettere in evidenza il connettivo, e altre colorazioni ordinarie, per es. emallume-orange.

Credo opportuno accennare brevemente alla distribuzione del tessuto elastico, allo stato normale, negli organi da me studiati.

Normalmente nel rene si trova scarsa quantità di tessuto elastico, e solamente nella capsula e nelle pareti delle arterie e delle vene di maggior calibro. Il parenchima ne è affatto sprovvisto. Nelle arterie e nelle vene si trova la membrana elastica; all'esterno di questa, la tunica media è attraversata da fibre elastiche di grossezza varia (alcune visibili solo con i più forti ingrandimenti), che con decorso molto obliquo dalla membrana elastica si dirigono alla rete elastica della tunica avventizia. Queste fibre sono sempre isolate, non si anastomizzano mai, sono ondulate in modo assai elegante, e non presentano che raramente qualche esile ramificazione.

Più all'esterno trovasi la rete elastica dell'avventizia.

A mano a mano che le arterie si fanno più piccole, le fibre elastiche diminuiscono in quantità e in grossezza. Nelle arteriole afferenti del glomerulo si vede solo la membrana elastica fenestrata, essa pure molto assottigliata. Infine, poco prima che l'arteriola afferente penetri nel glomerulo, scompare anche la membrana elastica, ed il vasellino da ultimo rimane costituito unicamente dall'endotelio e dalla membrana anista basale sulla quale questo trovasi applicato. Intorno al glomerulo, neppure con i più forti ingrandimenti e con le colorazioni specifiche le più accurate, riuscii a dimostrare alcuna traccia di elementi elastici, e neppure ne trovai intorno al vasellino efferente.

Nel fegato le fibre elastiche si trovano in discreta quantità e precisamente si osservano nella capsula del *Glisson* e negli spazii triangolari, attorno e nelle pareti dei vasi sanguigni e dei vasi biliari di calibro maggiore. Nei vasi biliari,

immediatamente all'esterno del rivestimento epiteliale si trova un sottile strato connettivale affatto sprovvisto di fibre elastiche. All'esterno di questo v'ha un largo anello di fibre assai sottili e più all'esterno ancora una rete elastica assai fitta, con fibre grosse, molto intrecciate, che ben si differenziano dalle precedenti. I più piccoli canalicoli biliari sono sprovvisti del rivestimento elastico, il quale manca del tutto anche nelle vene centrolobulari. Nei vasi intralobulari è assai scarso. Le diramazioni portali sono fornite d'una membrana elastica ben sviluppata, allo stesso modo delle arterie.

Cirrosi renali.

Ebbi occasione di esaminare 5 casi di piccolo rene granuloso: 5 di piccoli reni arteriosclerotici, 1 rene arteriosclerotico granuloso: 2 casi di reni cardiaci, e infine un grosso rene bianco duro in donna affetta da acromegalia.

In linea generale, si può affermare che quando nel rene avviene un processo di cirrosi, *può darsi* che si abbia anche una neoproduzione di tessuto elastico, la quale non solo avviene là dove questo si trova normalmente, ma si estende anche al parenchima renale, dove normalmente non se ne riscontra la minima traccia. Spiegherò subito questa mia affermazione condizionata.

Fino dai primi casi che mi accadde d'esaminare, fui colpito dal fatto che mentre in alcuni reni con cirrosi non molto avanzata era facilmente dimostrabile una forte neoproduzione di tessuto elastico, in altri invece, quantunque forse più gravemente alterati, questa neoproduzione o era assai scarsa, oppure perfino mancava.

Volli naturalmente darmi ragione di tale fatto, e potei vedere che la poliferazione di tessuto elastico nei reni cirrotici, coincideva con delle lesioni vasali, sia delle arterie che delle vene. (Endoarterite e periarterite, endoflebite e periflebite croniche sclerotizzanti). Esaminando poi successivamente

altri casi, potei sempre riscontrare esatto questo principio che « nei reni cirrotici può aversi una neoproduzione di tessuto elastico, ma solo quando tale alterazione del parenchima sia accompagnata dalle lesioni vasali sopra accennate ». E constatai anche il fatto opposto: « Nei reni arteriosclerotici, si ha bensì una proliferazione elastica nella parete delle arterie e un poco attorno al vaso sclerosato, ma perchè le fibre elastiche si estendano anche al parenchima, è necessario che questo presenti fatti di cirrosi ». La produzione del tessuto elastico dunque nelle cirrosi è subordinata a determinate alterazioni vasali, senza delle quali non può aversi; e viceversa i processi cronici sclerotizzanti dei vasi, mentre possono determinare un aumento del tessuto elastico nelle tuniche dei vasi medesimi, non hanno però il potere di diffonderlo nel parenchima circostante, se questo non è alla sua volta sede d'un processo cirrotico.

Da questo risulta senz'altro, che il tessuto elastico neoformato ripete la sua origine dai vasi arteriosi e venosi; più dai primi che dai secondi. In piccola parte però lo riscontrai proveniente anche dalla capsula renale, nei punti in cui dei setti connettivali penetrano nell'interno del parenchima. Spesso nello stesso caso, proviene da due o più di tali origini contemporaneamente, per l'associazione delle condizioni che ne eccitano la produzione.

Il modo di diffondersi del tessuto elastico dal punto d'origine al parenchima, è diverso secondo la diversa provenienza. Così, dalla tunica avventizia delle vene, specialmente di quelle di calibro maggiore, si dipartono delle fibre elastiche che penetrano nel parenchima circostante e vi formano un reticolo assai fitto ma sottile in mezzo ai tubuli, abbracciando questi con le loro maglie, oppure si dispongono attorno ai glomeruli nel modo che verrò in seguito descrivendo.

Quando l'origine è arteriosa, può ancora aversi in minima parte questo modo di distribuzione, ma generalmente la diffusione degli elementi elastici avviene in altro modo. Dalle arteriole afferenti le fibre elastiche vanno a rivestire i glomeruli all'esterno della capsula del *Bowmann;* e da questa poi si staccano le fibre che formano la rete intercanalicolare.

Le fibre provenienti dalla capsula renale si internano nel tessuto renale insieme ai fasci collageni, nei punti in cui i setti connettivali penetrano nell'interno del parenchima, e vanno a formare un rivestimento ai glomeruli più vicini e una rete a larghe maglie tra i tubuli renali circostanti.

La diffusione del tessuto elastico nel parenchima renale si trova esclusivamente nella corticale. Nella midollare, non vidi mai la più piccola formazione elastica, all'infuori delle scarse fibre esistenti arteriole rette. Non ho però mai esaminato casi di cirrosi renale d'origine ascendente.

Il modo di disporsi del tessuto elastico intorno ai glomeruli e ai tubuli renali è uguale in tutti i casi.

La maggior quantità di tessuto elastico, come già dissi, proviene dalle arterie; perciò mi limiterò, per brevità, a descrivere la graduale produzione e successiva diffusione nel parenchima renale del tessuto in questione, in un caso particolarmente dimostrativo di piccolo rene arteriosclerotico granuloso, che ebbi ad osservare.

Ad un certo grado dell'arteriosclerosi la membrana elastica del vaso si presenta sfaldata, sia da un solo lato, sia *in toto* (fig. 1 e 2) cosicchè si hanno perfino 8-9 lamine concentriche, sinuose, che restringono il lume vasale. L'intima è inspessita, o da un solo lato, oppure tutta uniformemente; e con un forte ingrandimento (meglio con l'obbiettivo ad immersione) si vede un intreccio di fibre elastiche sottilissime, scarse, e con disposizione irregolare, che la invadono centripetamente. Nell'avventizia si nota uno strato di fibre intimamente addossato alla tunica media, assai ingrossato, e che ha spesso l'aspetto d'una vera membrana elastica. All'esterno di questo vi è la porzione più periferica dell'avventizia, nella quale le fibre elastiche sono ingrossate e aumentate quantitativamente. Da questo strato si dipartono perifericamente sottili fibrille, che si spingono tra i tubuli più prossimi, formando una fine rete tra le cui maglie sono racchiusi i tubuli medesimi. Nelle piccole arterie afferenti si notano altri fatti. La membrana elastica, che normalmente scompare poco prima che l'arteriola penetri nel glomerulo, in questo caso invece persi-

ste fino alla terminazione del vaso, e talvolta si vede fornita di membrana elastica anche l'arteriola efferente. Inoltre la tunica avventizia, che normalmente viene a mancare ancora prima della membrana elastica, nelle lesioni arteriosclerotiche, viene a rivestire l'arteriola fino al suo ingresso nel glomerulo. A questo punto, la membrana elastica s'arresta e le fibrille elastiche dell'avventizia, invece di penetrare (fig. 1 *a'*) nel glomerulo, si dispongono in modo da formare un guscio che si adatta intorno al glomerulo, immediatamente all'esterno della capsula del *Bowmann.* Mai in nessun caso, con l'osservazione la più accurata, potei vedere alcun elemento elastico penetrare nell'interno del glomerulo, sia insieme col vaso afferente, sia successivamente dal rivestimento elastico pericapsulare. Sembra che la capsula del *Bowmann* costituisca una barriera insormontabile pel tessuto elastico. I fatti ora descritti si osservano solo quando i glomeruli presentano fatti di sclerosi. Mi accadde parecchie volte di vedere l'arteriola afferente, con la membrana elastica un po' inspessita, entrare in un glomerulo, e se questo era normale, nessuna formazione elastica avanzarsi per circondarlo.

Il rivestimento elastico, periglomerulare, dapprima assai sottile, a poco a poco si inspessisce; le fibre si fanno sempre più grosse, mentre nello stesso tempo il glomerulo va sempre più atrofizzandosi. Quando la capsula elastica ha raggiunto un certo spessore, si vede che la sua parte più interna non è più regolarmente circolare come prima, ma festonata, alla stessa guisa della membrana (fig. 1 *a*) elastica fenestrata delle arterie. In questo periodo, e spesso anche prima, la capsula del *Bowmann* non è più riconoscibile, sia perchè venga nascosta sotto i densi fasci elastici, sia (come più probabilmente credo avvenga) che scompaia per atrofia. I fasci elastici però rimangono sempre ben delimitati e non mandano alcuna diramazione nell'interno del glomerulo. Nelle sezioni, il rivestimento elastico non si presenta tutto uniforme, ma appare costituito da due strati: l'uno più esterno, di maggior spessore, con fibre che vanno sempre più assottigliandosi verso la periferia; l'altro, più interno, in immediato rapporto con la capsula del

Bowmann, formato da elementi tanto grossi e tanto fittamente intrecciati che rimasi spesso in dubbio, specialmente facendo le osservazioni con luce obliqua, se non si trattasse piuttosto d'una lamina elastica. Il più delle volte questi due strati sono ben distinti l'uno dall'altro, specialmente in uno stadiò non molto avanzato di sclerosi; però si mandano reciprocamente numerosi filamenti anastomotici; talvolta invece, in uno stadio più avanzato, quando l'anello elastico periglomerulare è molto spesso, sono confusi insieme, e non si distinguono che per la diversa compattezza.

Quando la sclerosi del glomerulo è completa o quasi, si vedono gli elementi elastici, che costituiscono il rivestimento periglomerulare, farsi più pallidi, diminuire di numero e di grossezza, finchè scompaiono del tutto. Si vedono allora dei noduli costituiti da tessuto fibroso denso (facilmente riconoscibili per glomeruli sclerosati per la particolare disposizione concentrica dei fasci fibrosi) i quali sono affatto sprovvisti alla loro periferia di elementi elastici, oppure mantengono ancora qualche scarsa ed esilissima fibrilla, debolmente colorata.

Dalla tonaca elastica esterna delle arteriole, e sopratutto dalla periferia del rivestimento elastico periglomerulare, quando la cirrosi non è in uno stadio avanzatissimo, ma i canalicoli renali e i glomeruli, malgrado il connettivo invadente, sono ancora funzionanti, si dipartono delle fibre piuttosto sottili, le quali si immettono nel parenchima circostante e formano una rete intercanalicolare racchiudente i tubuli tra le proprie maglie. Talvolta si vede un tubulo racchiuso da una sola maglia, talaltra gli elementi elastici formano attorno ad ogni canalicolo, specialmente se un po' dilatato, un anello ora più, ora meno spesso, costituito da molte fibre variamente intrecciate tra loro. Questo fatto si osserva solo là dove i glomeruli sono numerosi e ricchi di rivestimento elastico. Ma dove o non ci sono glomeruli, o questi sono completamente sclerosati, e i canalicoli sono o strozzati o assai dilatati, là non si trova affatto tessuto elastico.

Il *Melnikow* (22) afferma che talvolta il tessuto elastico penetra nel glomerulo ed occupa i capillari glomerulari. In-

fatti accade abbastanza sovente di vedere nei preparati dei noduli rotondeggianti, e che sono subito interpetrati per glomeruli, l'interno dei quali si vede occupato da tessuto elastico. Perchè l'inganno sia completo, si riesce talvolta anche a vedere qualche nucleo tra le fibre. Se si osservano attentamente tali noduli, si vede che i nuclei, che eventualmente vi si trovano, sono in un piano superiore o inferiore a quello delle fibre elastiche e con un esame accurato ci si persuade con facilità che si tratta di glomeruli sezionati verso uno dei poli in modo da asportare una porzione della teca elastica periglomerulare; questa forma così uno scodellino nel quale è contenuta la parte del glomerulo compresa nel taglio.

Concludendo, nei reni arteriosclerotici e nei piccoli reni granulosi, la neoformazione di fibre elastiche proviene dalle arterie: nei reni cardiaci, dalle vene e dalla capsula; ricordo però ancora che essa si ha solo, quando la cirrosi renale sia concomitante con alterazioni croniche dei vasi.

Cirrosi epatica.

Ebbi occasione di studiare 7 casi di cirrosi venosa portale; 5 casi di cirrosi venosa da stasi; uno di cirrosi venosa portale e da stasi; due di cirrosi arteriosa combinata con leggiera stasi, e infine un caso di cirrosi sifilitica.

In tutti questi casi potei riscontrare una neoproduzione di tessuto elastico, il quale non solo aumenta là dove si trova anche normalmente (spazî portali, pareti delle vene portali, delle arterie e dei vasi biliari, capsula) ma si estende anche là dove normalmente non è dimostrabile (setti interlobulari, spazî intralobulari, pareti delle vene centrolobulari).

La maggior produzione elastica si ha nelle cirrosi venose portali, nella cirrosi sifilitica e nella cirrosi arteriosa. Anche nelle cirrosi venose sovraepatiche (centrolobulari) si ha una produzione di tessuto elastico; questo però si riscontra solo in piccola quantità.

Anche nelle cirrosi epatiche, come nelle renali, il tessuto elastico ripete la sua origine dalle vene portali, dalle arterie, dalle vene sovraepatiche e centrolobulari, dalla capsula e dai vasi biliari. La maggiore produzione si ha dalle vene portali, poi dalle arterie, e solo in piccolissima quantità dalle vene centrolobulari.

Anche qui però come nel rene è necessaria una lesione cronica vasale. Nelle cirrosi venose portali e nelle cirrosi arteriose, dapprima si ha un aumento del tessuto elastico negli spazî portali. Da questi poi successivamente, seguendo i setti connettivali, il nuovo tessuto si spinge negli spazi interlobulari, e finisce col circoscrivere gli acini con un anello che sempre più va restringendosi, mentre nello stesso tempo l'acino si atrofizza (fig. 3). Da ultimo l'acino scompare, ed il posto da esso primitivamente occupato è totalmente invaso da fasci di fibre elastiche, tra i quali però rimangono delle fessure nel cui interno si ritrovano dei grossi nuclei granulosi, circondati da un sottile straterello di protoplasma, i quali non sono altro che elementi residuali del lobulo preesistente.

L'alterazione delle vene portali e delle arterie avviene nello stesso modo che già descrissi nel rene.

L'intima è inspessita e invasa da finissime fibrille elastiche variamente intrecciate. In un caso potei vedere una vena portale con l'intima molto inspessita, tanto che il lume vasale era ridotto a meno della metà: era pur sempre intatto nella sua continuità il rivestimento endoteliale.

Talvolta i vasi sono talmente alterati che sono completamente occlusi e quasi punto riconoscibili.

La direzione delle fibre elastiche è prevalentemente parallela all'asse dei vasi e dei canali biliari.

Tra i fasci elastici interlobulari si notano numerosi canalicoli biliari neoformati. Questi, quando hanno un calibro assai piccolo, sono sprovvisti di rivestimento elastico. A mano a mano che il loro calibro aumenta, si forma attorno ad essi una rete di fibre, che dapprima è uniforme e solo successivamente assume la disposizione particolare quale si osserva normalmente e che già descrissi in principio.

I fasci elastici alla periferia dei lobuli sono sempre ben delimitati e difficilmente si notano delle fibre che penetrino nel lobulo circoscrivendo le singole cellule. Solo negli stadi più avanzati è possibile vedere esilissime fibre elastiche che dalla periferia del lobulo penetrano tra le colonne delle cellule epatiche (fig. 5) seguendo i capillari. È raro però che formino anelli completi all'intorno delle singole cellule.

Negli stadi avanzati, la capsula del *Glisson* è inspessita, e si distinguono in essa due strati di fibre. L'uno, più esterno, è costituito da fibre di varia grossezza, numerose e fittamente intrecciate tra loro. Al disotto di questo si trova un altro strato elastico costituito da fibre di grossezza press' a poco uguale (in generale sono più sottili di quelle dello strato esterno), le quali hanno un decorso più regolare, sono meno intrecciate tra loro, sono più o meno abbondanti e parallele alla superficie del fegato. Questo secondo strato presenta diretta connessione con le fibre che trovansi nei setti interlobulari, anzi prende origine da questi e a poco a poco si estende sotto la capsula propriamente detta, fino ad interporsi fra la capsula medesima e i lobuli che primitivamente erano in diretto contatto con questa. Tra i due strati elastici, i quali in principio sono l'uno dall'altro distinti, si stabiliscono successivamente numerose anastomosi.

Nella cirrosi venosa sovraepatica (centrolobulare (fig. 4)), si nota un sottile anello di fibre che circonda la vena centrolobulare; da questo si irradiano centrifugamente delle fibre che vanno a formare una rete intercellulare, racchiudente tra le sue maglie le singole cellule epatiche.

La formazione elastica è sempre scarsa e costituita da elementi assai sottili, talvolta visibili solo con l'obbiettivo ad immersione e con colorazioni assai intense.

Nelle cirrosi miste, portali e sovraepatiche, non potei mai trovare alcuna connessione tra la neoformazione elastica d'origine centrolobulare e quella d'origine perilobulare.

Nella cirrosi sifilitica si mette in evidenza una quantità enorme di tessuto elastico, là dove si ha la retrazione cicatriziale, tanto da vedersi benissimo già ad occhio nudo. Esso

si addensa sopratutto intorno ai canali biliari, anche ai minori, e intorno alle arterie. Seguendo la via segnata dai fasci connettivali, si spinge esso pure ad accerchiare ed invadere i singoli acini circostanti, e spesso di un acino non rimane che qualche cellula isolata innicchiata tra i fasci elastici.

La rete elastica della capsula del *Glisson*, essa pure ispessita, si distingue assai bene dalla neoformazione sottostante. In tutti i processi cirrotici che potei osservare, qualunque ne fosse il momento determinante, riscontrai una proliferazione maggiore o minore di tessuto elastico intorno ai vasi biliari, sia ai preesistenti, sia a quelli di nuova formazione. Maggiore era la produzione nella cirrosi venosa portale, nell'arteriosa e nella sifilitica. Minore nella cirrosi venosa da stasi.

* * *

Lo *Hohenemser* (8) nel breve suo lavoro afferma d'avere trovato che esiste un rapporto causale tra la variazione di volume dell'organo cirrotico, e la neoproduzione di tessuto elastico. Cioè, la pressione sanguigna aumentata per la maggior resistenza che incontra il sangue a circolare nell'organo cirrotico (insieme con le trazioni che questo subisce per le briglie fibrose che lo uniscono con gli organi vicini) sarebbe il momento eccitatore di tale formazione. Dice d'aver trovato un aumento del tessuto elastico quando l'aumento del connettivo era accompagnato da retrazione del medesimo e quindi da impiccolimento dell'organo. Inoltre, afferma di non avere mai riscontrato neoformazione elastica attorno alle vene centrolobulari.

A parte l'inesattezza di quest'ultima affermazione, sta di fatto che l'aumento di pressione che nel fegato da stasi si ha nelle vene sopraepatiche e quindi nelle centrolobulari, è ben maggiore di quello che può aversi nelle diramazioni portali e nelle arterie epatiche (rispettivamente nelle cirrosi venose portali e nelle cirrosi arteriose del fegato), ma ciò non ostante la produzione di tessuto elastico attorno alle vene centrolo-

bulari e alle interlobulari nel fegato noce moscata duro non è mai molto notevole. Inoltre, spesso potei vedere dei piccoli reni cirrotici ridotti perfino alla metà e anche a un terzo del volume normale, senza che si avesse produzione di tessuto elastico, oppure con produzione assai scarsa; mentre d'altra parte in altri reni, in cui la cirrosi era meno avanzata, potei trovare una notevole neoformazione elastica.

Per sostenere l'ipotesi del *Hohenemser*, bisognerebbe in ogni caso dimostrare che vi ha una maggiore proliferazione del tessuto in questione nelle parti degli organi cirrotici che maggiormente risentono l'effetto delle trazioni esercitate dalle briglie fibrose adese agli organi vicini, ed inoltre che tale neoformazione può aversi anche nei casi in cui si hanno tali briglie, senza che esista cirrosi renale o epatica.

* * *

Esponendo il riassunto delle osservazioni fatte nei diversi casi di fegato e di rene studiati, dissi che nelle diverse forme di cirrosi renale ed epatica può aversi una produzione di tessuto elastico, il quale s'aggiunge a quello già preesistente nell'organo normale (inspessendo cioè la tunica dei vasi e la capsula) e invade le parti del parenchima dove prima non esisteva. Quivi dà luogo a delle formazioni reticolari, a degli anelli, a rivestimenti intorno a certe parti del parenchima, i quali, per la particolare loro disposizione, si direbbe avessero uno scopo prefisso, ben determinato. Tanto più poi si rafferma questo sospetto, perchè si osserva che questa diffusione elastica avviene quando il tessuto parenchimatoso è ancora funzionante; e che appena la cirrosi sia progredita tanto da atrofizzare il tessuto attivo, anche il tessuto elastico, che l'aveva invaso, impallidisce e scompare.

Questo fatto è più facilmente dimostrabile nel rene che nel fegato, perchè si sa che nel rene la cirrosi generalmente non invade in modo uniforme tutto l'organo, ma certe parti prima che certe altre, cosicchè spesso accanto a sezioni renali completamente o quasi atrofizzate, se ne trovano altre solo di

poco alterate, o anche quasi normali. Nel fegato invece è assai difficile poter osservare uno stadio talmente avanzato da aversi la completa trasformazione del tessuto in connettivo fibroso denso, perchè essendo le lesioni diffuse in modo press'a poco uniforme a tutto l'organo, si comprende come questo fatto riesca assai presto incompatibile con la vita.

Anche il *Marini* (13) studiando un caso di splenomegalia afferma che « i follicoli splenici completamente sclerosati vanno incontro a fenomeni di involuzione a carico tanto del connettivo che delle fibre elastiche ».

Sorge naturale la domanda: dove vanno a finire, quali trasformazioni subiscono questi elementi allorchè perdono la loro affinità per l'orceina e in genere per le altre sostanze coloranti usate nei diversi metodi specifici di colorazione dell'elastina ? Il *Marini* afferma che l'elastina si trasforma in elacina, e dice d'aver ottenuta la reazione del ferro.

Malgrado replicati tentativi sia coi metodi rapidi del ferrocianuro di potassio, sia coi metodi lenti dello *Zalewski*, non potei mai ottenere questa reazione.

Provai inoltre i diversi metodi consigliati dall'*Unna* (27) per la colorazione dell'elacina ed anche questi mi diedero sempre resultati negativi. Non mi credo però in grado di infirmare l'affermazione del *Marini*, e tanto meno di ammettere che l'elastina nel processo regressivo possa passare per uno stadio diverso che non sia l'elacina.

Le fibre neoformate si distinguono dalle preesistenti per diversi caratteri. Nei punti in cui è possibile fare il confronto tra il tessuto elastico preesistente e le fibre di nuova formazione, si vede che queste hanno generalmente un decorso lievemente ondulato, più regolare; meno facilmente si intrecciano tra loro, anzi, specialmente intorno ai vasi sanguigni e biliari del fegato, decorrono tra loro parallele e mandano poche o punte ramificazioni. In genere sono anche più sottili delle preesistenti, però si colorano altrettanto bene che queste. Nello strato più interno dell'avventizia delle arterie sclerotiche e anche nello strato più interno del rivestimento elastico periglomerulare (fig. 2), quando le lesioni sono piuttosto avan-

zate e le fibre neoformate sono assai numerose, si nota che queste fibre elastiche si addossano talmente l'una all'altra da non potersi più distinguere i singoli elementi e da dare l'aspetto d'una vera membrana simile alla membrana elastica fenestrata delle arterie.

Conclusioni.

In base alle osservazioni fatte, credo di potere concludere:

1.° Nelle cirrosi renali e nelle cirrosi epatiche può aversi una produzione di tessuto elastico, la quale aumenta la quantità del tessuto elastico preesistente, o anche si spinge dove normalmente non ne esiste.

2.° Il tessuto elastico neoformato ripete la sua origine o dai vasi arteriosi o dai vasi venosi o dai canali biliari o anche dalla capsula: spesso nello stesso caso ha due o più di queste origini contemporaneamente, per l'associazione delle condizioni che ne eccitano la produzione.

3.° La maggior produzione si ha dalle arterie; dalle vene la produzione non è molto abbondante, fatta eccezione per le diramazioni portali.

4.° La quantità del tessuto elastico neoformato è in rapporto diretto col grado delle lesioni vasali.

5.° Non v'è, almeno nel rene, un rapporto quantitativo tra le neoformazioni connettivale ed elastica.

6.° La produzione del tessuto elastico dipende da determinate condizioni dei vasi, senza delle quali non può aversi; cioè è necessario un processo di periflebite e endoflebite, di periarterite e endoarterite croniche sclerotizzanti.

7.° I processi cronici sclerotizzanti dei vasi, mentre possono determinare un aumento del tessuto elastico nella tunica esterna e nell'intima, non hanno però il potere di diffonderlo nel parenchima circostante, se questo non è alla sua volta sede d'un processo cirrotico.

8.° Il nuovo tessuto elastico si diffonde al parenchima solo quando questo, quantunque cirrotico, è ancora funzionante.

9.° Quando il tessuto parenchimale è completamente atrofizzato, le fibre elastiche che ad esso si erano diffuse vanno incontro (almeno nel rene) a fenomeni regressivi, e non reagiscono più ai comuni mezzi di colorazione specifica.

Bibliografia.

1. BAGUERIS, Sur la tinction des fibres élastiques par l'éosine. (Rev. méd. de l'Est, avril 1877).
2. BALZER, Recherches tecniques sur le tissu élastique. (Arch. Physiol., 1882).
3. BANTI G., Endocarditi e nefriti. (Firenze, 1895).
4. D'URSO C., Le fibre elastiche nel tessuto di cicatrice. (Bullettino della R. Accad. Medica di Roma, 1900, fasc. V-VI).
5. FERRIA, La colorazione delle fibre elastiche con l'acido cromico e con la saffranina. (Zeits. f. wiss. Mikr., 1888, Bd. V).
6. GERLACH, Ueber die Anlage und die Entwickelung der elastichen Gewebes. (Morph. Jahrb. IV, 1878, suppl. 87-116).
7. GRIESBACH, Das Metanilgeb. (Zeits. f. wissenschaft. Mikroskopie, 1887, Bd. IV).
8. HOHENEMSER, Ueber das Vorkommen von elastichen Fasern bei cirrhotischen Processen der Leber und Niere. (Arch. f. patholog. Anatomie und Physiologie v. Virchow, 1895, Bd. 140).
9. JORES, Zur Kenntnis der Regeneration und Neubild. der elastichen Gewebes. (Beiträge von Ziegler, Bd. XXVII, Heft II).
10. LIVINI, Modificazione al metodo Taenzer-Unna per la colorazione delle fibre elastiche. (Monitore Zoologico Italiano, 1896, pag. 45).
11. LIVINI, Le tissu élastique dans les organes du corps humaine, 1re Mémoire. La distribution dans l'appareil digestif. (Charles Clausen, 1900, Torino).
12. LUSTGARTEN, Victoriablau ein neues Tinctionsmittel für elastiche Fasern und für Kerne. (Med. Jahrb. f. Ges. d. Aerzte zu Wien., 1886).
13. MARINI, Sopra un caso di splenomegalia con cirrosi epatica. (Giorn. d. R. Accademia di Medic. di Torino, 1901, n. 7).
14. MARTINOTTI, Un metodo semplice per la colorazione delle fibre elastiche. (Zeits. f. wissenschaft. Mikroskopie, 1887, Bd. IV).
15. MARTINOTTI, Della reazione delle fibre elastiche con l'uso del nitrato d'argento. (Zeits. f. wiss. Mikr., 1888, Bd. V).
16. MARTINOTTI, De la réaction des fibres élastiques avec l'emploi du nitrate d'argènt. (Arch. ital. de Biologie, 1889, XI, pag. 258).
17. MARTINOTTI, Le reti nervose del fegato e della milza scoperte dal prof. Rattone. (Giorn. d. R. Accademia di Medic. di Torino, 1889, n. 1).
18. MELNIKOW-RASWENDENKOW, Histologische Untersuchungen über das elastiche Gewebe in normalen und in pathologisch veränderten

Organen. (Beiträge z. Pathol. Anatomie u. z. allgemeinen Pathologie von Ziegler, 1899, Bd. XXVI).
19. Mibelli, Di un metodo semplice per la dimostrazione delle fibre elastiche nella pelle. (Zeits. f. wiss. Mikr., 1890, Bd. VII).
20. Minervini, Modificazioni del metodo Weigert per la colorazione specifica del tessuto elastico.
21. Pansini, Sulla genesi delle fibre elastiche. (Progresso medico, Napoli, 1887).
22. Pezzolini, Contributo allo studio della rigenerazione del tessuto elastico nelle cicatrici. (Gazzetta degli Ospedali, 1901, n. 151).
23. Rattone, Sulla innervazione del fegato. (Giorn. d. R. Accademia di Medic. di Torino, 1888, n. 12).
24. Soffiantini, Contribution à l'étude du tissu élastique dans les néoplasmes fibreux de la peau. (Arch. Méd. expérim., mai 1893).
25. Taenzer, Orcein-Methode zur Färbung der elastichen Fasern. (Naturforcher-Versammlung, 1890).
26. Unna, Notiz betreffend die Taenzer'sche Orceinfärbung des elastichen Gewebes. (Zeits. f. wissenschaft. Mikrosk., 1892, Bd. IX).
27. Unna, Elastin und elacin. (Monat. f. prakt. Dermat., 1894, Bd. XIX).

Descrizione delle figure

Figura 1. — Rene cirrotico. *a*) glomerulo renale col rivestimento di fibre elastiche completo. — *a'*) glomerulo col rivestimento incompleto. — *b*) arteriole renali sclerosate in cui è manifesto lo sfaldamento della membrana elastica (*c*). — *d*) fibre elastiche che partendo dalla tunica avventizia dell'arteria si uniscono con quelle periglomerulari e racchiudono nel loro decorso alcuni canalicoli renali.

Figura 2. — Rene cirrotico. — *a*, *b*) arterie renali sclerosate. — *c*, *c'*, *c''*) glomeruli renali in cui si vedono i diversi gradi di formazione dell'anello elastico periglomerulare. — *d*, *d'*) canalicoli renali circondati da sottili anelli di fibre elastiche.

Figura 3. — Cirrosi venosa portale in stadio alquanto avanzato (forte ingrandimento). — *a*) fasci di fibre elastiche che circondano il lobulo. — *b*) canalicoli biliari neoformati.

Figura 4. — Cirrosi portale: sezione perpendicolare alla superficie del fegato. — *a*) cassula del *Glisson* con forte aumento di fibre. — *b*) lobuli epatici circoscritti da larghi anelli di fibre elastiche neo-formate (*c*). — *d*) canalicoli biliari neoformati racchiusi in anelli di fibre elastiche.

Figura 5. — Cirrosi venosa portale iniziale. — *a*) ramo della vena porta. — *b*) membrana elastica della medesima. — *c*) intima inspessita e con neoformazione di fibre elastiche. — *d*) dutto biliare con la speciale disposizione delle fibre elastiche, le più fini nella parte interna, le più grosse alla periferia. — *e*) canalicoli biliari neoformati. — *f*) fascio di fibre elastiche intralobulare.

Fig. 1.

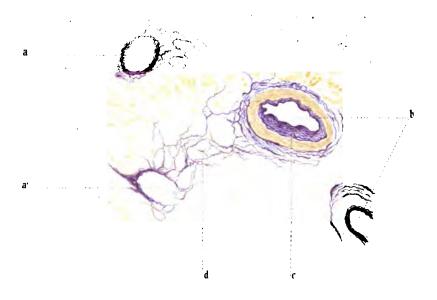
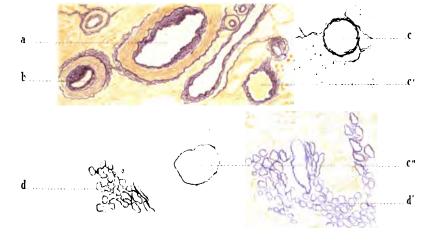
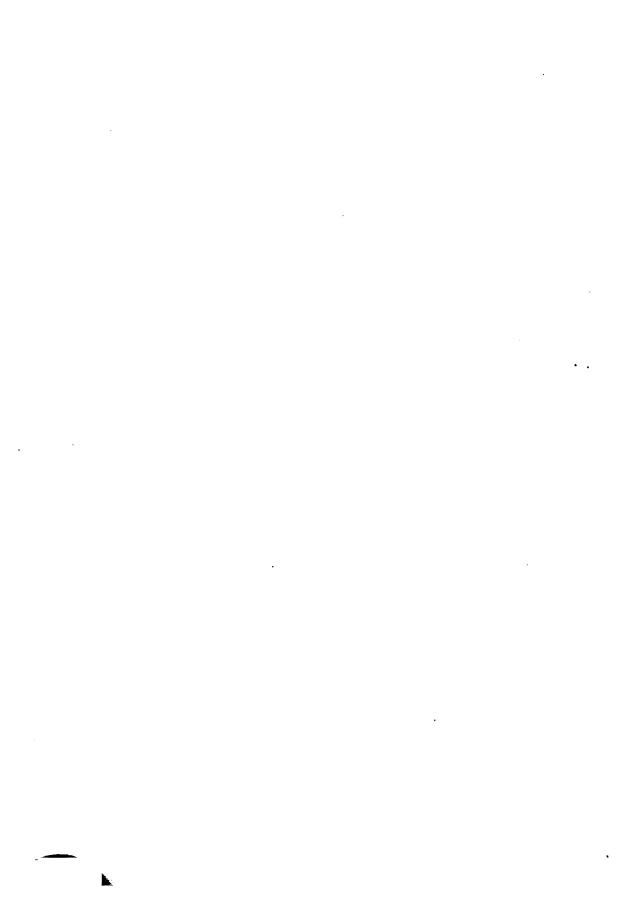
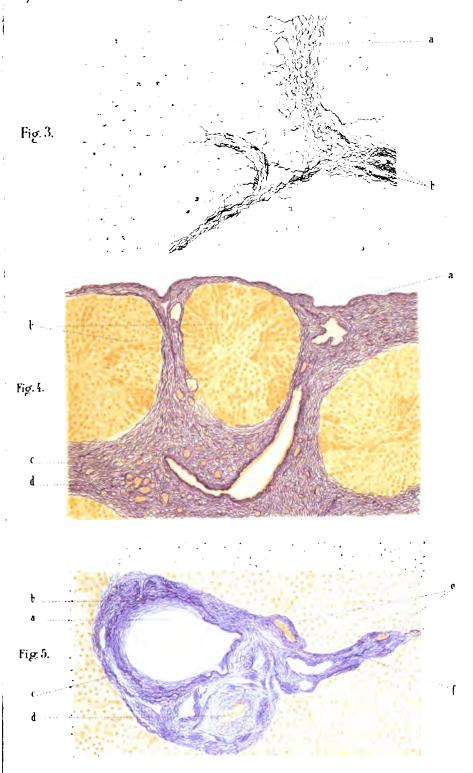



Fig. 2.

C. Fenzi - *Ricerche sulle fibre elastiche ecc.*

G. Guidi dis.

C. Fenzi — *Ricerche sulle fibre elastiche ecc.*

[Istituto di Patologia generale
del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze].

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DELLA STRUTTURA DELLE CAPSULE SURRENALI E DELLE ALTERAZIONI CONSECUTIVE ALLE INFEZIONI SPERIMENTALI ACUTE E CRONICHE.

Ricerche del Dott. F. FEDERICI
Assistente della Clinica Medica di Firenze.

Uno degli argomenti che oggigiorno riceve più larga messe d'indagini è certamente quello che riguarda la fisiopatologia delle capsule surrenali. Questi organi, la di cui misteriosa funzione aveva di già colpita la mente dei più antichi osservatori, vanno acquistando importanza grandissima nell'economia animale a mano a mano che intorno alla loro intima struttura ed al loro ufficio si raccolgono dati più ampii e più precisi. Attratto anch'io dal vivo interesse che suscitano le molteplici quistioni relative all'argomento, ho cercato di apportarvi con non breve serie di ricerche un modesto contributo.

Prima di riferire i dati ottenuti con le mie ricerche personali, non credo sia opera al tutto disutile il riassumere brevemente quanto fino ad oggi si conosce intorno alle capsule surrenali.

1°. *Cenni storici sulle antiche vedute principali.* — Le prime idee intorno ad una probabile funzione delle capsule surrenali risalgono assai in antico. *G. Bartolino* tratto dall'aspetto fluido e nereggiante che suole assumere nel ca-

davere la sostanza midollare per processi di rapida decomposizione attribuiva loro la secrezione *dell' atrabile* (c. atrabiliariae).

Il *Senac* colpito dal loro volume, relativamente alle altre parti del corpo, maggiore nel feto che nell' adulto quello del meconio. *Riolans* e *Riegels* dall' atmosfera adiposa nella quale sogliono essere avvolte dedussero che loro ufficio fosse la secrezione del grasso, ed il *Duvernoy*, il *Deidier*, l' *Hermann* ammisero che in esse avvenisse la secrezione di una sostanza analoga all' orina considerandole come elementi accessorii dell' apparato uropoietico. *J. F. Mekel*, *Cassan*, avevano richiamato l' attenzione degli studiosi sulla grossezza speciale delle capsule surrenali nei negri e questo fatto reso certo da osservazioni ulteriori, e che oggi si tende a mettere in rapporto con la maggior quantità di pigmento diffusa nel derma del negro, fu allora intimamente legata col volume pure cospicuo degli organi genitali, e ciò fece pensare ad una probabile relazione fra questi organi e quelli della riproduzione, concetto di già vagheggiato dal *Valsalva* quando scrisse essere funzione delle capsule surrenali il secernere un liquido atto ad allungare lo sperma.

Il *Morgagni* le metteva in rapporto con la respirazione e col timo e di poi *Heim* e *Naumann* ne condivisero l' opinione, e finalmente in epoca più recente *Bergmann* concluse che rappresentavano dei gangli nervosi, e sostenne che la loro struttura era simile a quella del midollo spinale e dei centri cerebrali, e più avvicinandosi a concetti moderni che esercitavano un' azione sulla funzione del sistema gangliare, che le loro due sostanze erano in qualche guisa piastre galvaniche che aumentavano l' attività di così fatto sistema.

Il periodo più strettamente legato all' indirizzo scientifico moderno s'inizia alloraquando si cominciò a conoscere intimamente la struttura delle capsule surrenali, ed a fondamento dell' ipotesi sulla loro funzione furono presi i dati tratti dall' esperimento.

2°. *Struttura istologica delle capsule surrenali.* — Esporrò in modo succinto i dati principali sull' intima struttura di que-

sti organi prendendo a base della descrizione la capsula surrenale quale si presenta nei mammiferi ed in più special modo nella cavia, poichè avendo su questo animale condotta la maggior parte dell'esperienze ha avuto campo di certificare l'esattezza dei fatti che verrò qui esponendo.

Nella cavia adunque le capsule surrenali contraggono stretti rapporti di contiguità con i reni pur essendone anatomicamente e funzionalmente in modo completo separate, poichè infatti mentre appoggiano con la loro faccia inferiore sul polo superiore del rene nessun vaso sanguigno, nessun nervo è a comune fra questi due organi.

Non entrerò in particolare descrizione sui caratteri di forma esterna e di posizione limitandomi ad accennare come la capsula di destra abbia forma più schiacciata e minor volume di quella di sinistra, fatto questo da attribuirsi alla pressione esercitata su di essa dal fegato.

Se attraverso il parenchima dell'organo si conduce un taglio in guisa da dividerlo in due metà, si vede allora come la capsula surrenale sia costituita da due sostanze ben differenti fra di loro: l'una più esterna più consistente di un colorito giallo ocra caratteristico, l'altra più interna, più molle, meno importante per volume di colorito brunastro; alla prima si è dato il nome di sostanza *corticale* alla seconda quello di sostanza *midollare.*

Osservando al microscopio con un debole ingrandimento una sottile sezione trasversale dell'organo, si vede come la capsula surrenale è tutta quanta ravvolta da una membrana connettivale piuttosto spessa dalla quale partono dei sepimenti che approfondandosi nella sostanza dell'organo lo suddividono in molteplici logge, e lungo tali sepimenti connettivali che secondo gli studii dello *Stilling* sarebbero provvisti di fibre muscolari lisce, decorrono i vasi ed i nervi. Gli spazi derivanti da tale disposizione e che sono riempiti da cellule assumono apparenze diverse nei diversi strati dell'organo.

Nella sostanza corticale il *Gotschau*, l'*Arnold* e più di recente il *Guyesse* hanno distinti tre strati principali:

1° Lo strato glomerulare;

2° Lo strato fascicolare, suddiviso a sua volta nello strato spongioso ed in quello fascicolato propriamente detto;

3° lo strato reticolare.

Nel primo di essi le cellule sono contenute in ispazi ovoidali o rotondeggianti, aventi l'apparenza di acini ghiandolari, anzi da taluni autori (*Pfaneter* e *Manasse*) come tali sarebbero stati considerati affermando essi di avervi osservato tutto all'intorno una membrana propria e nell'interno un lume centrale.

Queste cellule misurano (Oculare 4. Obbiettivo 7 Koristka) nella loro altezza dai 15-20 μ., il loro protoplasma è costituito da un reticolo assai delicato che si colora assieme col nucleo piuttosto voluminoso assai intensamente con l'eosina e l'ematossilina; è provvisto di granuli e spesso sembra contenere dei vacuoli.

Nello strato sottostante fascicolare o tubolifero i cordoni cellulari si mantengono in linea retta con direzione dalle parti più esterne a quelle centrali dell'organo: gli elementi che lo costituiscono si mostrano con i medesimi caratteri dei precedenti, solamente hanno maggior altezza e minor larghezza.

Nello strato retiforme i sepimenti connettivali avendo direzioni diverse e variamente intrecciandosi ed anastomizzandosi fra di loro, formano un reticolo a maglie piuttosto ampie. Le cellule sono voluminose, poliedriche con un grosso nucleo molto carico di cromatina, il protoplasma è assai ricco di granuli e di vacuoli.

Lo stroma della sostanza midollare limita degli spazi piuttosto ristretti e di forma rotondeggiante, nelle cui maglie si trovano delle cellule pallide a forma angolosa o ramificate munite di nucleo e di nucleolo ed assomiglianti nella loro forma a cellule nervose.

Sotto l'influenza della putrefazione cadaverica le due sostanze, la corticale e la midollare, si distaccano e lasciano fra di loro un liquido brunastro contenente sangue e grosse cellule contenenti grasso. Oltre i caratteri istologici la sostanza midollare si può differenziare da quella corticale per due ca-

ratteri istochimici, la reazione dei suoi elementi col percloruro di ferro e con i sali di cromo.

Per i sali di cromo queste cellule presentano una spiccata affinità, tanto che vennero anche distinte col nome di *cellule cromaffini*: esse si colorano in bruno scuro mentre le cellule corticali non assumono colorazione di sorta.

Col percloruro di ferro, come per primo fece notare il *Vulpian*, esse assumono una tinta verdastra.

Un altro punto che merita di esser messo in luce e che è proprio delle cellule delle capsule surrenali è dato dalla presenza di un pigmento talvolta bruno scuro, tal'altra giallicciò depositato sotto forma di zolle o più spesso di granuli rotondi nel protoplasma cellulare. Questi granuli possono essere cosí numerosi da occupare quasi per intero il corpo cellulare e nascondere il nucleo: essi si trovano quasi esclusivamente nelle cellule che costituiscono lo strato reticolare della sostanza corticale.

In essa oltre a quelli di pigmento, esistono granuli di altra natura poco numerosi invero, ma molto importanti dal punto di vista della funzione secretiva delle capsule surrenali.

Ultgren ed *Anderson* che si sono a fondo occupati dell'argomento, osservarono nelle cellule dello stato reticolare ed anche all'interno dei vasi delle granulazioni insolubili nello etere nel cloroformio, senza però trovare speciali rapporti fra la loro maggiore o minore quantità e lo stato di attività o di riposo dell'organismo.

Il *Guyesse* nelle capsule surrenali di animali gestanti e dietro iniezioni di pilocarpina ha trovato dei corpi rotondeggianti che intensamente si tingono con l'ematossilina ferrica, corpi perciò da lui chiamati siderofili: ad essi egli darebbe il valore di sostanze secretive. In un suo recente lavoro il *Foà* dietro l'azione di sostanze stimolanti avrebbe osservato nelle cellule corticali la formazione di vacuoli assai più grossi dell'ordinario e nell'interno di essi dei granuli piuttosto voluminosi e che, come già aveva notato il *Guyesse*, si tingono in rosa con l'eosina.

Ancora più di recente il *Tiberti* adoperando il metodo del

Galeotti è riuscito negli anfibii a metter chiaramente in luce la presenza di granuli i quali si presentano con le medesime apparenze di quelli studiati da *Galeotti* e *Trambusti* in cellule di organi ghiandolari.

Ma per quanto scrupolosamente si segua il metodo del *Galeotti* nei suoi minuti particolari, non si riesce a dimostrare nei mammiferi la presenza di questi speciali granuli altro che qualche rarissima volta ed anche allora in modo così scarso ed incompleto da riuscir la prova tutt'altro che esauriente.

3°. *Di alcuni caratteri del grasso contenuto nelle cellule delle capsule surrenali. — Ricerche personali.* — Un'altra sostanza che si trova largamente diffusa negli elementi della capsula surrenale in ispecie della cavia è rappresentata dal grasso, e già da un esame macroscopico si resta colpiti dalla quantità veramente grande di esso che vi si accumula, quantità così rilevante da donar loro quel colorito giallo ocra caratteristico.

All'esame microscopico di pezzi trattati col liquido del *Flemming* o dell'*Hermann* con reattivi capaci cioè di fissare la sostanza grassa, questa si mostra più specialmente raccolta nella zona glomerulare della sostanza corticale sotto forma di gocce di media grossezza meno assai nello strato retiforme quasi affatto nella midollare.

A primo colpo però impressiona il disaccordo fra le apparenze microscopiche e quelle macroscopiche, poichè da queste si era indotti a credere che grasso in assai maggior quantità dovesse contenersi nell'interno delle cellule. Occupandomi di tale argomento pensai che questo grasso nelle manipolazioni necessarie ad una buona fissazione e colorazione abbandonasse le cellule con assai maggior facilità di quanto suole avvenire del grasso contenuto in altri organi e che per studiarlo nel modo più esatto possibile fosse necessario eliminare questa causa di errore.

Risolsi quindi di ridurre al minimo tutti i passaggi attraverso a liquidi solventi ed ecco in qual modo procedevo.

Le capsule surrenali tolte dall'animale immediatamente dopo ucciso venivano aperte per metà e lavate abbondantemente, dipoi con la punta d'un bistourì raschiavo una piccola

particella di sostanza corticale e midollare che veniva accuratamente distesa sopra un vetrino copri-oggetti; la fissazione era fatta nel liquido dell'*Hermann* o del *Flemming* o più spesso in una soluzione di acido osmico all'1 $^{\circ}/_{\circ\circ}$, dipoi lavavo in acqua distillata e lasciandoli essicare all'aria montavo in glicerina per l'esame microscopico. Allora il grasso compare in quantità veramente straordinaria più nelle cellule della sostanza corticale, ma pure assai abbondante in quella delle midollari. Esso si trova sotto forma di granuli finissimi diffuso in tutto il protoplasma cellulare ed in mezzo a tali granuli delle goccie di grossezza maggiore, alcune assai cospicue derivanti dalla fusione di molte minori più specialmente raccolte verso la periferia del corpo cellulare. Nel nucleo più spesso nulla, ma in non pochi casi una o due gocciole piuttosto voluminose ed a posizione eccentrica. Questo grasso adunque si caratterizza per la grande facilità con la quale anche dopo la fissazione in acido osmico abbandona la cellula non appena sia messo in contatto con sostanze capaci di discioglierlo.

Dicemmo come già era stata osservata ed interpretata come dovuta a vacuoli lasciati da una secrezione liquida (*Foà*) l'apparenza spugnosa con la quale si presentano i preparati ottenuti da pezzi sottoposti ai soliti mezzi di fissazione e di colorazione. Orbene tali vacuoli, a mio modo di vedere, null'altro significano che le cellette entro le quali si trovava raccolto il grasso disciolto e trasportato dai diversi reagenti.

Infatti se i vetrini fissati ad esempio nel *Flemming*, si sottopongono ad un processo qualunque di colorazione con relativo passaggio attraverso gli alcool e lo xilolo eppoi vengono montati, si osservano le cellule trasformate in vari crivelli da una quantità straordinaria di fori, di volume assai vario, alcuni minutissimi, altri grossi così da raggiungere le dimensioni di un corpuscolo rosso (Oculare 4. Obbiet. 7* Koristka) di forma nettamente rotonda e corrispondenti alle scomparse goccie di grasso.

Questa apparenza speciale assunta da una cellula distesa e fissata su un vetrino ed aderente quindi ad esso in modo

da impedirne ogni deformazione si modifica, ed è facile il comprenderlo quando il fatto avvenga in un pezzo intero di tessuto dal quale se ne sottrae rapidamente una parte e si sottopone dipoi ad agenti quali l'alcool ed il calore capaci di raggrinzarlo e di coartarlo; in questo modo si genera l'apparenza spugnosa che talvolta è così spiccata da sembrare caratteristica delle cellule capsulari. Non tutte le cellule però abbandonano con uguale facilità il grasso: quelle dello strato corticale più esterno si mostrano più tenaci nel conservarlo, mentre quelle midollari sono al contrario le meno resistenti e questo avviene anche in pezzi assai piccoli dove perciò il fissatore ha potuto con uguale intensità agire in ogni parte del tessuto.

Da tutto quanto si è detto si comprende come il metodo del *Galeotti* per lo studio della secrezione granulare nelle capsule surrenali dei mammiferi possa presentare delle gravi difficoltà dovute alla presenza del grasso che può mascherare completamente l'esistenza dei granuli se lasciato in sito, li può trascinar seco se disciolto. Certo in via di analogia con quanto è stato chiaramente dimostrato per gli anfibii, e basandosi anche su quello che in alcuni preparati si è potuto vedere per i mammiferi, la secrezione delle capsule surrenali io credo che si debba, se non in totalità, almeno in parte effettuare in forma granulare.

Un altro problema che si affaccia alla mente sarebbe di interessante soluzione, cioè il seguente: Qual'è l'ufficio di questo grasso che si trova raccolto in così grande quantità nel protoplasma cellulare non solo, ma anche talvolta nel nucleo; è esso un grasso dovuto a processi di infiltrazione adiposa o si genera nel seno stesso del protoplasma cellulare?

Ed innanzi tutto le apparenze microscopiche, quantunque ad esse non vada dato che un valore relativo, non depongono in favore dell'ipotesi che il grasso derivi da altre parti dell'economia e che nelle cellule delle capsule surrenali venga dipoi depositato. Se alla periferia delle cellule si riscontrano delle gocce adipose cospicue, il fondo è però ripieno di granuli minutissimi ed è sicuramente dalla confluenza di questi che si

originano le gocce maggiori; inoltre il fatto stesso del ritrovarsi goccioline piccolissime accanto a gocce assai più grandi depongono contro ad una tale supposizione.

Ma per raggiungere un maggior grado di certezza ho anche ricorso al metodo recentemente suggerito dal *Lindemann.*

Tale metodo si basa sulla proprietà dei grassi messa in luce dal *Daddi*, di colorirsi intensamente ed in modo stabile con rosso Sudan.

Ad alcune cavie mantenute per un certo tempo con una nutrizione deficiente, tale cioè da indurre in esse un notevole dimagrimento, ho seguitato per parecchi giorni a somministrare del grasso tinto col rosso Sudan: è evidente che in quegli organi nei quali il grasso si deposita per processi di infiltrazione esso apparirà colorato, non si mostrerà tale dove invece si genera per metamorfosi delle sostanze albuminoidi esistenti nel protoplasma cellulare.

Orbene nessuna goccia adiposa apparve colorata nell'interno delle cellule capsulari.

Un altro fatto ancora dà particolare interesse al grasso contenuto nelle capsule surrenali ed è lo speciale modo di comportarsi di esso durante l'inanizione.

A tale proposito istituii una serie di ricerche che mi hanno portato a resultati pressochè concordi.

Due cavie del medesimo peso e della medesima età venivano differentemente alimentate: una era in modo abbondante nutrita, all'altra si diminuiva gradatamente il vitto fino al punto da lasciarla morire d'inanizione dopo un periodo variante dai quindici ai venti giorni, cosicchè veniva a morte in uno stato di estremo dimagramento. Sacrificato anche l'animale controllo e fatto di entrambi preparati con la sostanza corticale e la midollare nel modo che ho già nel principio esposto, non fu possibile dimostrare manifesta differenza nella quantità del grasso contenuto nell'interno delle cellule, quantunque nell'animale ucciso per inanizione fosse l'adipe quasi totalmente scomparso da ogni altra parte dell'economia.

Uguali resultati si ottennero prendendo animali nel periodo di veglia ed in periodo di letargo: le capsule surrenali di pipistrelli, di ghiri in così differenti stadii di vita si mostrano ugualmente ricche di goccioline adipose.

Riassumendo quanto fin qui son venuto esponendo, questo grasso mentre presenta in genere le reazioni chimiche e le proprietà ottiche dell'adipe se ne discosta per i seguenti caratteri:

1° per la facilità grande con la quale si lascia dopo conveniente fissaggio disciogliere abbandonando in totalità quasi per le cellule midollari, in massima parte per quelle corticali il protoplasma ove prima trovavasi racchiuso;

2° per la nessuna influenza sulla sua quantità esercitata dall'inanizione, sia sperimentale, sia fisiologica nel periodo del letargo in animali ibernanti.

Questi fatti unitamente all'altro della presenza sua costante in abbondanza in tutti gli animali, della sua origine endocellulare fanno pensare che più alto sia l'ufficio di questa sostanza che non quello di servire da materiale di riserva: non è improbabile il ritenere che esso si leghi alla funzione secretiva di questi organi di cui forse non ne è che una delle manifestazioni.

4°. *I vasi sanguigni, i nervi e i linfatici della capsula surrenale.* — Per completare lo studio istologico della capsula surrenale rimangono a dire poche parole sopra i suoi vasi sanguigni ed i suoi nervi.

I vasi sanguigni assai numerosi provenienti dall' arterie diaframmatiche, dalla celiaca e dalle renali formano un plesso sopra la capsula, penetrano nella sostanza corticale ove seguono i sepimenti connettivali in modo da formare con essi delle vere e proprie reti intorno ai vari aggruppamenti cellulari: nella sostanza midollare i capillari in cui si sono risoluti i vasi han maggior calibro e formano una rete a maglie più serrate. Le vene seguono il medesimo tragitto delle arterie e nella midollare formano dei larghi seni, le cui pareti a seconda delle ricerche di *Stilling*, *Grandry*, *Guarnieri* e *Magni* sarebbero munite di fibre muscolari lisce.

I lintatici, studiati principalmente dallo *Stilling* seguono il tragitto dei vasi.

I nervi molto importanti per il loro numero ed il loro volume vengono dal ganglio semilunare del plesso renale. Sono così numerosi che in una sola capsula *Kölliker* ha contato 33 piccole branche nervose aventi ciascuna da 0mm. 25, — 0mm. 5 di larghezza. Questi nervi sono accompagnati da gangli nervosi che occupano la sostanza midollare — in essa i rami nervosi terminali formerebbero una ricchissima rete di cui le arborizzazioni terminali si metterebbero in contatto degli elementi cellulari a mezzo di fibre varicose (*Dogiel-Fusari*). È interessante il notare come da varii autori (*Pensa*, *Virchow*, *Holm*) nell'interno di alcune cellule midollari sia stato osservato un finissimo reticolo che ha le medesime apparenze di quello da *Golgi* descritto nell'interno delle cellule nervose: tali cellule provviste di reticolo, non sarebbero però ugualmente frequenti in tutti gli animali: nell'uomo ad esempio esse sarebbero scarsissime.

5°. *Origine embriologica delle capsule surrenali.* — Tale essendo la struttura anatomica di questi due organi quale ne è la loro origine embriologica?

Oggigiorno la maggior parte degli autori è concorde nell'assegnare una origine differente alla sostanza corticale ed alla sostanza midollare, ad eccezione dell'*Aichel* e del *Valenti* i quali sostengono derivare entrambi dal rene primitivo. Astraendo da essi ripeto che gli altri ammettono per la sostanza corticale l'origine dal celoma primitivo, per quella midollare dall'abbozzo del gran simpatico: in alcuni pesci sembrerebbe prendervi parte anche il tratto posteriore del canale di *Wollf*. Quest'opinione si basa sopra dati di fatto d'indiscutibile valore. Ed in primo luogo va presa in considerazione la struttura istologica di queste due sostanze così profondamente differenti fra di loro, avendo le cellule della corteccia tutte le apparenze di cellule epiteliali, quelle della parte midollare avvicinandosi assai per la loro struttura alle cellule nervose. Inoltre le reazioni chimiche presentate da queste in presenza del percloruro di ferro e dei sali di cromo le fanno netta-

mente distinguere. Che se fosse vero quanto afferma l'*Aichel*, l'origine cioè dell'intera capsula surrenale dal rene primitivo, male si spiegherebbe la presenza nel ganglio carotideo al collo di cellule cromoaffini come ha dimostrato lo *Stilling*.

L'ipotesi della duplice origine delle capsule surrenali trova sostegno nelle ricerche di *G. Vassale* e di *A. Zanfrognini* i quali appoggiandosi sopra studii recenti intorno agli effetti prodotti sugli animali dallo svuotamento della parte midollare delle capsule soprarenali, avrebbero trovato che esso ha per effetto la morte dell'animale con gli stessi sintomi acuti che si hanno dopo l'asportazione totale della capsula soprarenale. Ciò è nuovo e starebbe a dimostrare un'azione specifica della parte midollare la cui funzione si mostra perfettamente indipendente da quella della corticale, il medesimo si avvera facendo separatamente gli estratti delle due sostanze: mentre quello della midollare agisce sugli animali provocando fenomeni intensi e costanti di cui avremo luogo di parlare più a lungo in seguito, quello della corticale si mostra pressochè inattivo.

E di più dando uno sguardo all'anatomia comparata, noi troviamo degli organi che per la loro struttura istologica sono perfettamente eguali alle due parti delle capsule surrenali e che sono completamente separati fra di loro.

Nei *selacidi* si distinguono due corpi, l'interrenale ed il surrenale di *Balfour:* orbene il primo corrisponde per i suoi caratteri istologici alla sostanza corticale il secondo a quella midollare. A sussidio della verità di ciò stanno le prove fisiologiche fatte da *Swale Vincent*, il quale iniettando estratto di surrenale avrebbe avuto inalzamento della pressione arteriosa analogamente a quanto avviene per gli estratti della sostanza midollare.

Ma v'ha di più. Noi fino ad ora abbiamo parlato di due capsule surrenali nei mammiferi, ma se realmente due sono le capsule surrenali più appariscenti più voluminose in maggior rapporto di contiguità col rene, ciò non toglie che molto di frequente così nell'uomo come in molti mammiferi più bassi non se ne trovino delle succenturiate in numero ed in

volume assai vario: dalla grossezza d'una capocchia di spillo a quella presentata da una vera capsula surrenale e talvolta di più: da una o poche a 10 e più.

In genere esse si trovano in vicinanza del rene, fra i filetti nervosi del gran simpatico che s'intrecciano a formare il plesso solare, aderenti alle pareti della vena cava ascendente, od altra volta a distanza sparse nel peritoneo od in altra parte della cavità addominale.

Orbene ricercando le anomalie presentate da tali organi succenturiati, si è visto a volte che invece di essere composte da sostanza corticale e da sostanza midollare insieme alcune erano esclusivamente costituite dall'una, altre dall'altra.

Da tutti i fatti sopra esposti mi sembra emerga chiaro il concetto di una duplice indiscutibile origine delle capsule soprarenali, epiteliale per la corteccia nervosa per la sostanza midollare.

6°. *Fisiopatologia delle capsule surrenali.* — I primi studii intorno a così importante argomento può dirsi prendano il loro inizio con uno scritto del *Lobstein* (*De nervi sympathici humani fabrica et morbis*, Paris, 1823), ove si narra la storia di una giovine di 25 anni la quale andava di frequente soggetta ad accessi epilettiformi ed alla di cui autopsia fu casualmente riscontrata una degenerazione tubercolare delle capsule surrenali ed un notevole ispessimento dei nervi che vi si rendono.

Queste cognizioni così incerte presero forma più scientifica nel 1855 per l'opera geniale di un medico inglese, l'*Addison*, il quale studiando alcune forme d'anemia giunse a stabilire una speciale entità morbosa la quale il più delle volte trovava il suo substrato anatomico in una lesione delle capsule surrenali

Ma allora solamente ebbe nuovo e valido impulso l'argomento quando dal campo puramente clinico ed anatomo-patologico nel quale si era mantenuto, discese in quello sperimentale aprendo nuovi orizzonti alla scienza.

7°. *Prime ricerche sperimentali.* — Il *Brown-Séquard* toglieva una od entrambe le capsule in diversi animali e dipoi accuratamente studiava i fenomeni morbosi ai quali questa ope-

razione dava luogo deducendone le speciali funzioni alle quali le capsule sono deputate. Egli trovò che negli animali semiscapsulati la morte se non è la conseguenza necessaria è per lo meno quella di gran lunga più frequente, che in quelli bilateralmente scapsulati la morte segue fatalmente l'operazione in un tempo medio di 37 ore.

Tali resultati non furono però da tutti accettati: in una nota indirizzata all'Accademia di scienze di Parigi, *Philippeaux*, concludeva dalle sue esperienze che l'estirpazione delle capsule surrenali non portava necessariamente la morte degli animali: egli ne avrebbe visto qualcuno, fra gli altri qualche topo albino, sopravvivere all'operazione senza che fosse possibile constatarne la minima turba permanente o passeggera nelle funzioni: era da ciò condotto a considerare questi organi niente più essenziali alla vita della milza e del corpo tiroide: ugualmente pensava *Martin-Magnan* ed *Harley* si spingeva più innanzi inclinando a credere del tutto sprovvista d'importanza la funzione delle capsule surrenali, avendo visto sopravvivere gli animali non solo sprovvisti di esse ma anche splenectomizzati. Con tale opinione accordarono in Italia il *Berruti* ed il *Perosino.*

Ecco a quali risultati sarebbe giunto il *Brown-Sequard* annotando con cura l'influenza dell'ablazione delle due capsule surrenali sulle funzioni della vita organica e della vita normale.

Gli animali da esperimento cadono rapidamente in uno stato d'indebolimento notevolissimo, che è ben differente da quello in cui cadono dopo una operazione lunga e dolorosa, perciò che 10 o 15 minuti dopo l'atto operatorio corrono e camminano come prima ma dopo una o due ore o indeboliscono di nuovo e questa debolezza aumenta rapidamente e raggiunge il massimo un quarto d'ora o venti minuti prima della morte: qualche tempo prima che essa compaia, si ha una vera paralisi che colpisce dapprima gli arti posteriori poi gli anteriori ed in fine i muscoli respiratori. La sensibilità in genere persiste fino a quasi l'ultimo momento ed è qualche volta esagerata: solamente una mezz'ora circa prima della morte suole

scomparire nel treno posteriore — in via eccezionale si è potuta osservare una anestesia completa. Negli ultimi momenti di vita si manifesterebbero di frequente dei fenomeni convulsivi. I movimenti respiratorî ed i battiti del cuore presentano qualche volta una rapida e notevole diminuzione sopraggiungendo una specie di stato sincopale: altre volte in un primo periodo sono più frequenti, poi diminuiscono gradatamente fino alla morte. La fame scompare o per lo meno gli animali rifiutano di prendere gli alimenti e al tempo stesso la digestione sembra completamente arrestata: la sola secrezione urinaria si mantiene normale per quantità e per qualità. In generale la temperatura si abbassa e specialmente durante l'inverno si può constatare la perdita di 4 o 5 gradi.

I dati sostenuti dal *Brown-Séquard* hanno trovato dipoi piena conferma nelle ricerche di altri sperimentatori. *Hultgren* e *Anderson*, *Abelous* e *Langlois*, nelle cavie e nelle rane dopo una serie lunga e diligente di ricerche concordarono col *Brown-Séquard* nell'asserire che la morte tiene dietro costantemente ed in breve tempo all'ablazione bilaterale delle capsule surrenali: in quanto all'estirpazione di una sola capsula sia la destra o la sinistra produce sempre disturbi rilevanti, ma non la morte qualora vi sia scrupolosamente la tecnica operatoria.

8°. *Ipotesi intorno al meccanismo della morte negli animali scapsulati.* — Tale essendo il quadro fenomenico presentato dagli animali scapsulati si può indurre il meccanismo della morte?

Il *Brown-Séquard* avendo rilevato nel sangue assai di frequente la presenza in copia notevole di pigmento, ad esso attribuisce la causa prossima della morte la quale avverrebbe per embolie multiple nel dominio dell'arterie cerebrali. Il quadro clinico presentato dall'animale fa con sicurezza escludere una tale interpretazione.

E neppure può invocarsi il traumatismo operatorio come sostenevano il *Gratiolet* ed i suoi seguaci dal momento che operazioni intra-addominali di ugual gravità decorrono compatibilmente con una vita lunga e sana negli animali; eppoi se la morte avvenisse per schok dovuta alla lesione dei rami

nervosi costituenti il plesso solare che trovasi in intimo rapporto con le capsule surrenali, sarebbe una morte quasi istantanea o per lo meno avverrebbe pochissimo tempo dopo subìta l'operazione con un progressivo aggravarsi dei sintomi e non come invece accade, gli animali si rimetterebbero per un certo tempo per poi nuovamente peggiorare fino alla fine.

Un argomento di somma importanza nella questione, lo hanno dato *H. Cristiani*, *A. Cristiani*, i quali hanno con esperienze dimostrato che un piccolo pezzetto di capsula surrenale residuo basta a mantenere in vita purchè contenga della sostanza midollare.

Si potrebbero in gran parte per l'estirpazione delle capsule surrenali ripetere gli argomenti che furono accampati per combattere le teorie di coloro che sostenevano, la cachessia strumipriva essere la conseguenza del traumatismo operatorio.

L'invocare a causa della morte una peritonite operatoria con susseguente epatite, come taluni hanno fatto, è argomento che non merita nemmeno di essere discusso. Perciò resta assodato e dai più universalmente riconosciuto doversi la morte degli animali attribuire alla soppressa funzione capsulare di qualunque natura essa sia, ed in qualunque limite essa si compia.

A spiegazione dei casi nei quali l'animale operato si sia nonostante mantenuto in vita, ammesso che la scapsulazione sia stata completa, si può con molta probabilità invocare la presenza di altre capsule surrenali succenturiate, presenza che, come abbiamo già veduto, è tutt'altro che rara a riscontrarsi, e si sa che tali organi succenturiati, essendo capaci d'ipertrofizzarsi possono al tutto od in massima parte supplire alla funzione dell'organo soppresso.

Negli animali che poi soccombono, la sintomatologia presentata richiama alla mente il quadro fenomenico della morte per curaro: dal punto di vista clinico non v'ha dubbio che l'esito letale avvenga da paralisi dei centri respiratorî e circolatorio per grave intossicazione.

9°. *Teoria dell' autointossicazione.* — Stabilito per consenso della massima parte dei ricercatori che la morte negli animali

scapsulati debba riferirsi alla soppressa funzione di questi organi, essi si dovrebbero allora considerare come vere e proprie ghiandole la di cui secrezione riversandosi nel sangue costituisce un elemento indispensabile al mantenersi della vita.

Vediamo un po' più da vicino quali argomenti militino in favore di questa teoria.

La costituzione istologica le fa per struttura assai simili alle ghiandole, ed il *Pettit* l'avrebbe manifestamente riscontrata nelle capsule surrenali dell'anguilla. In questo animale i tubuli dello strato corticale sarebbero rivestiti da epitelio il quale a poco per volta distaccandosi verrebbe a cadere sul fondo costituendo così la secrezione, la quale adunque si formerebbe non per elaborazioni speciali delle cellule, ma dal protoplasma di queste direttamente dopo la morte di esse. A parte questa genesi speciale del secreto che non ha avuto da nessun altro autorevole autore conferma, è fuori di dubbio che la struttura speciale della sostanza corticale abbia nella capsula surrenale veramente l'apparenza ghiandolare.

Altri dati ancora sono in favore di questa ipotesi. Ad esempio moltissimi sperimentatori ed io pure ho potuto constatare come in seguito all'esportazione di una capsula surrenale l'altra s'ipertrofizza rapidamente e tale ipertrofia non è dovuta ad aumento del connettivo ma a riproduzione attiva cellulare, come ne fanno fede le moltissime figure di cariocinesi che si riscontrano in ispecie nei primi quindici giorni dopo avvenuta la capsulazione. Questa ipertrofia, come ripetutamente ho osservato, avviene più specialmente in corrispondenza della sostanza corticale, di quella cioè in cui maggiori l'apparenze ghiandolari, cosicchè quando essa si è completamente costituita la parte midollare rappresenta di fronte all'intera capsula surrenale, una parte assai più piccola di quello che sia realmente in via fisiologica. Di più gli animali che nel principio si mostrano sofferenti e notevolmente dimagrano riacquistano in breve tempo tutti gli aspetti della salute, allorquando tale ipertrofia sia del tutto costituita. All'asportazione di una sola capsula in genere gli animali so-

pravvivono, ma alcuni muoiono quasi subito dopo l'operazione per il trauma subìto altri nella prima settimana — orbene alla necroscopia di questi ultimi ho quasi sempre constatato che mancava del tutto o si era solo in modo insufficiente sviluppata questa ipertrofia compensatoria.

Tale fatto è in accordo perfetto con quanto avviene in altri organi ghiandolari: così ad esempio è da lungo tempo conosciuto che l'esportazione di un rene determina ipertrofia nell' altro che, lavorando in più, sopperisce alla diminuita superficie funzionante, sempre che le condizioni dell'organismo siano tali da permettere questa rigenerazione del tessuto.

Si è potuto anche provare che certe sostanze, come ad esempio la pilocarpina, le quali hanno azione stimolante sulle secrezioni ghiandolari in genere, determinano ipertrofia ed aumento delle figure cariocinetiche negli elementi cellulari delle capsule surrenali.

Inoltre la loro asportazione secondo alcuni autori, provoca nel timo, nella milza e nella tiroide, un certo grado di congestione e di ingrossamento quasichè essi in certo modo funzionassero da organi vicari.

Ho già detto come il *Foà* riferisce d'aver osservato con l'iniezione di sostanze eccitanti la comparsa di corpi rotondeggianti tingibili con l'eosina; ed il *Guyess* con la pilocarpina abbia provocata la comparsa di corpi tingibili con l'ematossilina ferrica e come i suddetti autori sostengano tali fatti come l'espressione di una secrezione solida.

Di più il *Tiberti* nelle rane e nelle salamandre ha constatato, usando il metodo del *Galeotti*, una secrezione granulare in tutto simile a quanto è stato (*Trambusti* e *Galeotti*) descritto per altri organi ghiandolari e nei mammiferi (cavie, conigli) in qualche caso l'abbiamo insieme intravista.

Da una parte adunque struttura e modo di reagire simile a quello d'altre ghiandole, dall'altra modo di secrezione negli anfibi con sicurezza uguale, nei mammiferi almeno in parte, presumibilmente pure.

Ma quale è la natura, quale l' ufficio di queste sostanze

secrete? Un nuovo indirizzo preso dalle ricerche doveva almeno in parte fornire la risposta.

Quando entrò in voga l'organo-terapia la mente dei patologi si rivolse allo studio degli effetti prodotti sugli animali da iniezioni di estratto di capsule surrenali, estratto che si ottiene con grande facilità pestando prima le capsule surrenali eppoi mettendole in infusione a freddo in una determinata quantità d'acqua la quale evaporata lascia a secco un residuo assai attivo. Tale metodo sembra quello che fino ad oggi ha dato i migliori risultati.

Intanto convien osservare fin dal principio che gli effetti determinati dall'iniezione di estratti di capsule surrenali sono identici qualunque sia l'animale dal quale esse provengono: in ciò havvi qualcosa di generale che ci spinge a considerare questi organi da un punto di vista più elevato.

Ecco adunque gli effetti che determina l'inoculazione di esso estratto al disotto della pelle: gli animali cominciano a presentare segni manifesti di debolezza generale, con respiro superficiale che va a mano a mano accelerandosi. All'indebolimento tengono dietro fenomeni paralitici dapprima nel treno posteriore dipoi nell'anteriore: la dispnea si fa accentuatissima, insorgono vomiti emorragici ed in un lasso di tempo che varia a seconda della dose iniettata e della robustezza dell'animale esperimentato, questi a poco per volta ripiglia o muore con i sintomi di una paralisi cardiaca.

Studii più accurati sono stati rivolti alle modificazioni esercitate sulla pressione sanguigna e sul cuore. Esperienze numerose e ripetute in animali di specie differenti hanno in modo costante dimostrato che all'iniezioni sottocutanee di estratto surrenale suole immancabilmente tener dietro un rialzo notevole della pressione sanguigna — tale rialzo è però di corta durata: dopo un periodo di pochi minuti 1–3 la pressione nuovamente s'abbassa per discendere al disotto del punto al quale giungeva all'inizio dell'esperienza. Se alla prima iniezione se ne fa seguire una seconda, la pressione nuovamente in modo brusco si rialza ma non però al punto raggiunto la prima volta e ricade poscia rapidamente, e così

di seguito si constata che ad un primo periodo di rialzo sempre minore ne tiene dietro immediatamente o quasi un altro di depressione notevole.

Il meccanismo di tale rialzo risiede indubbiamente nella costrizione vasale periferica determinata dall'estratto capsulare.

Tale fatto si dimostra con la massima chiarezza anche con applicazioni locali. Dopo poco nel punto ove agì l'estratto appare una notevolissima ischemia e solo dopo qualche minuto scompare per dar luogo ad una iperemia di natura paralitica. Tale fatto è oramai accertato non solo ma di tale proprietà si è cercato farne uso in terapia ed oggi giorno l'adrenalina, la paraganglina, hanno un largo campo di applicazioni pratiche.

Sul cuore l'azione è del pari bene manifesta. Ad un periodo primo di eretismo cardiaco ne segue un altro in cui invece i battiti si fanno a mano a mano più lenti, e tale fatto non può attribuirsi ad una azione sul X° paio inquantochè si verifica anche dopo la sezione di questo nervo ed è quindi giuocoforza riferirlo ad una azione diretta sull'apparato nervoso automatico del cuore ossia sopra i gangli intracardiaci.

Altri organi parimenti risentono dell'azione tossica dell'estratto: prescindendo dalle emorragie che di frequente si riscontrano sulle grandi sierose, nelle muccose e nel parenchima dei diversi organi il fegato si mostra per ordinario tumefatto e congesto: a volte le sue cellule sono in preda a rigonfiamento torbido e quando l'azione fu prolungata si può giungere fino alla necrosi ialina. Anche la milza è per lo più iperemica ed aumentata di volume.

Dopo un periodo relativamente breve qualora le iniezioni non vengano ripetute, e nella prima, come ben si comprende non sia stata adoperata una dose mortale, gli animali si rimettono completamente e dall'organismo scompare ogni traccia di sostanza tossica.

In qual modo l'organismo se ne è potuto liberare?

Non certo dai reni perchè l'esame accurato dell'orine

tanto dal punto di vista chimico, quanto la prova sperimenrale della sua inoculazione negli animali, hanno sempre dato risultati negativi ed è poi impossibile il pensare ad altre secrezioni.

Ecco pertanto quale sarebbe il probabile meccanismo di tale eliminazione.

Era già stato osservato che l'estratto di recente preparazione in vitro perde ben presto la sua tossicità non appena venga messo in contatto con sostanze ossidanti, ed è lecito quindi il supporre che anche nell'organismo animale la sua attenuazione avvenga per opera di quegli organi in cui più attivi i processi d'ossidazione e fra questi, naturalmente, il primo posto spetterebbe al fegato.

A ciò, per quanto mi sembra, non contrasta menomamente il fatto che sia rimasto negativo in vitro l'esperimento fatto mescolando pezzetti di fegato ed estratto di capsule surrenali; che dopo un certo tempo di soggiorno si manteneva ancora pressochè dotato di tutte le sue proprietà tossiche. Troppi fattori debbono profondamente mutare l'azione spiegata da un organo morto da quella svolta dal medesimo organo in piena attività e nel seno di tessuti viventi, perchè ai risultati di tali esperienze si debba dare il valore di verità inconfutabili.

Sino a qui abbiamo parlato in generale di estratto di capsule surrenali senza pregiudicare la questione a qual parte di esse fosse dovuta la sostanza attiva. Ora a questo proposito studi recenti avrebbero dimostrato come la sostanza corticale sia perfettamente inattiva e come nella sola sostanza midollare si contengano quei principî capaci di determinare passando negli estratti i fenomeni tossici.

10°. *Ricerche sulla natura dei veleni capaci di determinare la morte negli animali scapsulati.* — Partendo dal concetto che se realmente le capsule surrenali hanno per ufficio, sia nel loro parenchima stesso, sia a distanza, di neutralizzare certi veleni, tolte le capsule questi veleni debbono accumularsi nell'organismo: *Abelous* e *Langlois*, e più tardi *Supino* iniettarono nelle rane del sangue di coniglio o di cavia o di rana precedentemente privati di capsule e vicini a morire.

Operando in tal guisa essi riescirono a provocare delle estese paralisi simili a quelle prodotte dal curaro, poichè mentre allo stimolo elettrico diretto i muscoli ancora rispondevano contraendosi, l'eccitamento sul nervo rimaneva senza effetto; ne dedussero quindi che il veleno si doveva localizzare sulle terminazioni nervose muscolari e cioè sulle placche motrici. Operando sul cane non fu possibile ottenere gli identici effetti, ma si constatò che il sangue dell'animale privato delle capsule non produceva nessun effetto sopra un cane normale, ma affrettava la morte di un cane pure privato delle capsule facendolo morire in 12 ore invece che in 24 o 36.

Si cercò allora nei muscoli il veleno che agisce in seguito all'estirpazione delle capsule e vi si trovò infatti e fu possibile estrarlo per mezzo dell'alcool: esso sembra analogo ai veleni che si producono in seguito alla fatica. Una riprova di ciò l'ottennero sempre *Abelous* e *Langlois* e quindi *Albanese*; essi trovarono che un animale al quale si siano tolte le capsule surrenali muore assai più rapidamente se si stimola a fare per un certo tempo dei movimenti perchè in tal modo crescono i prodotti tossici regressivi dovuti al lavoro muscolare, mentre d'altra parte manca la neutralizzazione di essi per opera delle capsule surrenali. Un altro fatto importante messo in luce è rappresentato dall'uguaglianza dei fenomeni morbosi che si determina nelle rane con l'iniezione di estratto alcoolico di muscoli affaticati, oppure con estratti parimenti alcoolici di muscoli provenienti da animali ai quali si siano asportate le capsule.

Fino a questo punto riassumendo quanto emerge da ciò che siamo venuti dicendo, resterebbe dimostrato che le capsule surrenali distruggono sostanze provenienti dal metabolismo muscolare. Procedendo nel nostro studio occorre indagare quali siano queste sostanze che se neutralizzate dalla capsula debbono di conseguenza essere contenute in essa.

John Abel da grandi quantità di estratto è riuscito a separare sotto forma di benzoato una sostanza alcaloide corrispondente alla formula chimica Cl^7 I. Cl^5 No^4.

Assai più importanti e precise sono in proposito le osservazioni dei *Fr. Marino-Zucco*, di *Dutto* e di *Carbone*.

Fr. Marino-Zucco dopo lunghe esperienze riuscì a separare dalle capsule surrenali oltre ad altri materiali fosforati sempre dalla neurina e dell'acido fosfo-glicerico: queste due sostanze così separate egli iniettava poi negli animali e gli effetti che esse producevano erano del tutto simili a quelli prodotti dall'estratto acquoso. Tali fenomeni si osservano anche in seguito ad iniezioni di fosfo-glicerato di neurina che egli preparava artificialmente.

A conferma di questi fatti altri ne aggiunse lo stesso autore unitamente al *Dutto* dimostrando la presenza della neurina nelle orine in un caso di morbo di *Addison* al periodo terminale, ed in collaborazione col *Martini* riscontrando più volte nel sangue normale circolante la neurina e l'acido fosforico.

In seguito con iniezioni di piccole dosi di neurina sarebbe pure riuscito a provocare delle pigmentazioni cutanee nei conigli.

M. Albanese ha pure portato un contributo a queste ricerche esperimentando sulle rane; egli ha potuto osservare come 1 mgr. di neurina uccide le rane scapsulate mentre quattro mgr. della medesima sostanza non producono alcuno effetto morboso in rane normali. A risultati uguali è giunto *Gauthier* sopra i cani: studiando i prodotti regressivi dell'attività muscolare, trovò che i cani sopportavano bene piccole iniezioni di neurina, se normali, morivano in poche ore se scapsulati.

Da tutti questi dati *Marino-Zucco* trae argomento per dedurne la funzione fisiologica delle capsule surrenali che consisterebbe nella scomposizione o distruzione della neurina proveniente dal muscolo affaticato, che invece accumulandosi nei casi in cui queste sono lese produrrebbe una intossicazione più o meno rapida a seconda della gravità della lesione e determinerebbe così la sintomatologia morbosa della malattia di *Addison* sia direttamente, sia come vuole *Carbone*, legandosi all'acido fosfo-glicerino ed esaltando così la sua tossicità.

Questa teoria, a prima vista attraente, presta il fianco a molte e gravi obbiezioni. La separazione della neurina e del-

l'acido fosfo-glicerico dagli estratti non è un dato sicuro, potendo derivare queste sostanze dalla decomposizione della lecitina che in copia esiste nelle capsule surrenali; di più il *Foà* dagli estratti acquosi oltre una sostanza vaso-costrittrice, la sfigimogenia ha estratto dei corpi appartenenti alla serie dei nucleo-proteidi, i quali iniettati negli animali danno luogo ai medesimi fenomeni tossici che si ottengono adoperando invece gli estratti. Quanto poi al fatto della minor resistenza degli animali scapsulati all' iniezioni di neurina, ciò non può prendersi a sostegno di una teoria, qualora si pensi alle condizioni nelle quali si trova un animale privato di due organi così importanti.

Prima di chiudere l'argomento accennerò all'idee del *Bischoff* il quale sembra credere che la funzione delle capsule surrenali si riferisca sopratutto alla vita embrionaria e che consista nella secrezione di qualche sostanza utile per la formazione e lo sviluppo dei centri nervosi; questa sostanza, secondo una ipotesi emessa dal *Carbone*, si combinerebbe alla neurina, con essa formerebbe della lecitina; quando la funzione delle capsule surrenali viene a mancare, manca naturalmente questa fissazione ed allora la neurina intaccherebbe le lecitine dei centri nervosi dando luogo a gravi fenomeni d'intossicazione.

11°. *Dei rapporti fra capsule surrenali e pigmento.* — Una quistione assai importante è quella che si aggira intorno ai rapporti esistenti fra questi organi e la distribuzione e la formazione del pigmento.

È fuor di dubbio che questo rapporto esiste come lo dimostra la pigmentazione cutanea così caratteristica nel morbo bronzino, come lo dimostrano le deposizioni cutanee del pigmento che si sono riscontrate a volte nei conigli scapsulati, come lo dimostrano le alterazioni presentate nei cromatofoni della rana sottoposta pur essa alla scapsulazione.

Ma di quale natura è questo rapporto e per quali vie si determina questa influenza?

Secondo il *Langlois* le capsule surrenali sarebbero degli emuntorii dove i globuli del sangue alterati verrebbero ad

essere distrutti cedendo la loro Hb che verrebbe così a costituire il pigmento delle cellule: queste poi per attività loro specifica lo modificherebbero e sotto altra forma verrebbe eliminato dall'organismo.

Quando per lesione delle capsule viene a diminuire od a mancare affatto l'azione delle cellule surrenali altri elementi mesodermici, quali i globuli bianchi del sangue, gli elementi connettivi della pelle, se ne caricherebbero e così avverrebbe la pigmentazione bruna della pelle.

Altri vorrebbero che tale azione piuttosto che così direttamente si esplicasse per il tramite del sistema nervoso del gran simpatico col quale sappiamo le ghiandole surrenali avere così stretti rapporti.

L'irritazione partente da tali organi ammalati agirebbe sui centri nervosi deputati alla distribuzione del pigmento e ne avverrebbe così uno sconcerto che si metterebbe in evidenza con l'aumento del pigmento nelle cellule del derma.

12°. *Delle alterazioni determinate nelle capsule surrenali sperimentalmente con veleni chimici e batterici.* — Nel campo sperimentale le ricerche sono state numerose sia avvelenando l'organismo con sostanze chimiche, sia con tossine batteriche.

Si è potuto pertanto dimostrare negli animali come certi veleni ematici, quali il formolo, i derivati dell'anilina, i veleni minerali, quali il nitrato di sodio, provocano una congestione delle capsule, un sovraccarico di pigmento nelle cellule della sostanza midollare e delle emorragie cavitarie in questa medesima regione.

In altre intossicazioni quali quelle dovute al giroflè, alla tuluenammina, se le dosi sono state piccole e l'avvelenamento lento, si riscontra nelle capsule ipertrofiche, congestione ed emorragie nell'interno del parenchima.

Il *Martinotti* che si è occupato di tale questione ha osservato come l'azione dei veleni si possa esplicare sulle capsule surrenali in due differenti maniere: alcuni di essi ne stimolano l'attività e determinano ipertrofia, altri invece deprimono questa attività e di seconda mano generano atrofia.

Tale fatto non si verifica solamente con differenti sostanze, ma anche il medesimo veleno è capace a seconda del periodo in cui si trova l'animale esperimentato di provocare ipertrofia od atrofia.

Così ad esempio usando l'olio canforato questi in principio agisce stimolando e di ciò fanno prova l'ipertrofia e le molte figure cariocinetiche che si trovano nel parenchima; dipoi invece provoca rapidi processi regressivi. Veleni ad azione in ogni periodo deprimente sarebbero l'alcool e l'acetone: sotto l'influenza di essi diminuirebbero notevolmente le figure di cariocinesi che in via fisiologica si trovano abbastanza numerose nel parenchima della capsula e questa anderebbe soggetta a processi involutivi.

Altri autori e fra questi il *Roux* ed il *Jersin* hanno studiato le alterazioni prodotte da svariate infezioni ed in ispecie dai veleni difterici ed hanno, anche in questi casi, trovata ipertrofia, iperemia emorragica.

Il *Langlois* al quale si debbono molte delle osservazioni fatte sulle capsule surrenali esperimentalmente, provocando infezioni ed intossicazioni batteriche ha trovato che in quelle a decorso cronico si ha ipertrofia ed iperemia tanto notevole da sorpassare a volte l'organo il doppio del suo volume normale.

In cooperazione poi con lo *Charrin* ha fatto un' osservazione che sembra a bella prima paradossale, che cioè gli animali emiscapsulati danno prova di maggiore resistenza verso svariate tossine, di quello che gli animali normali i quali in quasi $^2/_3$ dei casi muoiono prima, e spiega il fatto col supporre che parte dei veleni circolanti nel decorso di una infezione siano dovuti alle capsule surrenali alterate nella loro costituzione; il *Lucibelli* attribuirebbe invece questo fatto alla ipertrofia compensatoria che negli animali emi-scapsulati si determina nella capsula superstite.

13°. *Le capsule surrenali nell'infezioni sperimentali acute e croniche. — Ricerche personali.* — Anch' io ho cercato in un corso non breve di esperienze di apportare un modesto contributo a questo importante argomento, cercando dapprima quali fossero le lesioni che si manifestavano nelle capsule surrenali di

animali sperimentalmente infettati a seconda che il decorso della malattia era acuto o cronico ed in seguito quale era il decorso di queste malattie, se cioè cambiavano la loro fisionomia clinica a seconda che l'animale si trovava a capsule surrenali integre o lese. Riassumerò brevemente i dati di queste esperienze concordando in gran parte con quanto fu già trovato nella patologia dell'uomo al tavolo anatomico e nelle prove sperimentali fatte da alcuni autori sugli animali.

Io mi sono servito esclusivamente di cavie e conigli perchè animali che facilmente restano soggetti ad infezioni provocate sperimentalmente, nel tempo stesso che presentano una notevole resistenza durante il decorso del male.

In un primo gruppo di ricerche adoperai batteri ad alto potere patogeno, capaci cioè di determinare una malattia a decorso rapidamente mortale, ed essi furono il diplococco di *Fränkel*, il bacillo tifico, il *bacterium coli*, lo staffilococco aureo, lo streptococco, il bacillo del carbonchio, quello della difterite. L'inoculazione dei germi patogeni veniva fatta sotto la pelle della coscia od entro la cavità peritoneale e contemporaneamente in due animali di cui uno s'uccideva nei periodi primi del male, l'altro si lasciava in vita finchè non rimanesse naturalmente vittima dell'infezione.

Le capsule venivano tolte nel più breve tempo possibile dopo la morte, fissate nei diversi liquidi fissatori, sezionate, colorite ed esaminate istologicamente.

Indipendentemente dal diverso genere dell' infezione la cui natura, almeno per i batteri da me adoperati, non sembra dare una impronta speciale alle lesioni, anche quando trattasi di malattie esclusivamente tossiche come la difterite, ma in istretto rapporto colla gravità e col periodo differente del male, le capsule surrenali si presentano sempre in modo notevole alterate.

Se si prescinde dai casi nei quali vennero esaminate nei primissimi stadî della malattia già all'esame macroscopico si presentano in modo patologico colpite. In un primo periodo si fanno più tumide, più turgide, il loro colorito giallo ocra caratteristico si fa rossastro, indice della forte iperemia alla

quale sono soggette; qualche volta alla loro superficie s'osservano delle piccole emorragie puntiformi.

Tali fatti nella cavia sono più spiccati nella capsula di sinistra, la quale anche allo stato normale si presenta più voluminosa della destra; nel coniglio tale differenza è assai minore. Quando l'infezione ha pressochè condotto a morte l'animale, la congestione appare minore, la capsula è meno turgida, meno arrossata.

All'esame istologico il primo fatto costante è rappresentato da una notevole iperemia, i capillari ripieni di sangue e distesi formano delle fitte reti assai appariscenti intorno alle colonne cellulari. A volte a seconda dell'acutezza del morbo, la congestione si fa imponente al punto da determinare vaste emorragie che si riscontrano tanto nella sostanza corticale, quanto in quella midollare, ma in quest'ultima specialmente per essere il tessuto più lasso si formano più vaste raccolte ematiche. In una cavia morta per carbonchio a decorso acutissimo nella capsula surrenale di destra la sostanza midollare era completamente sostituita da una vasta raccolta sanguigna, cosicchè pareva trovarsi di fronte ad una cisti ematica. Però anche nella sostanza corticale l'emorragie possono assumere volume cospicuo ed allora si trovano raccolte in zone più o meno estese di tessuto distrutto.

Il sangue per lo più esce per diapedesi, ma qualche volta nei casi più gravi havvi proprio rottura delle pareti dei piccoli capillari, e si comprende come sia in questo caso che le raccolte sono più cospicue con maggior compromissione della sostanza dell'organo.

Nelle cellule le lesioni cambiano decisamente d'aspetto a seconda che si tratta del primo periodo o dell'ultimo della malattia.

In entrambi i casi le lesioni colpiscono più la sostanza corticale della midollare e di essa lo strato glomerulare ed il fascicolato a preferenza del retiforme.

Se la malattia è da poco tempo in atto, le cellule appaiono aumentate di volume, rigonfie, il protoplasma è come imbevuto d'acqua, cosparso da minutissimi granuli che hanno

volume e forma differenti, non si notano vacuoli speciali: la membrana cellulare è tesa, le medesime apparenze le dimostra il nucleo di cui meno netti si distinguono i confini. In una parola questi elementi sono in preda a rigonfiamento torbido.

A me non solo non è riuscito osservare moltiplicazione delle figure di cariocinesi come da taluni osservatori è stato asserito verificarsi, ma in taluni casi per quanto esaminassi moltissimi preparati, non mi fu possibile scoprirne una sola.

Se il male è più inoltrato nel suo decorso, allora accanto a zone in cui gli elementi sono in preda a rigonfiamento torbido se ne trovano altre in cui le cellule hanno preso un aspetto omogeneo trasparente: sono perduti i limiti fra elemento ed elemento, i nuclei debolmente coloriti sono appena visibili e talora scomparsi totalmente. Fra questi isolotti dove necrosi jalina, larghe zone emorragiche.

Tale il quadro generale delle alterazioni macroscopiche e microscopiche delle capsule surrenali durante le malattie infettive acute.

Per ottenere sperimentalmente delle forme croniche mi sono servito di microrganismi attenuati (cocchi piogeni, bacillo tifico, bacilli pseudo-tubercolari e bacillo di *Koch*). Dei primi ripetevo a diversi intervalli di tempo le inoculazioni in maniera da produrre una progressiva cachessia, cosicchè l'animale veniva a morire in un periodo oscillante fra le cinque e le otto settimane.

Coi bacilli pseudo-tubercolari la malattia ha di per sè andamento cronico e col bacillo di *Koch* anche le cavie, per quanto sensibili a questa infezione, sorpassano di frequente la quarta settimana.

All'esame macroscopico per lo più le capsule si presentano alquanto aumentate di volume con tinta giallo-grigiastra e superficie esterne leggermente ineguali.

Tabella n. 1. — *Infezioni*

Diplococco ..	Coniglio	Inoculazione nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Coniglio	» nel peritoneo.	Muore dopo 36 ore..............
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore.... ......
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in quarta giornata........
Bacillo del tifo	Coniglio	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore....... ....
	Coniglio	» nel peritoneo.	Muore in sesta giornata.........
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in terza giornata.........
Bacterium coli	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore.... ....
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in ottava giornata... ....
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore...........
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in sesta giornata.........
Staffilococco aureo.......	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in quinta giornata........
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in quarta giornata ....
Streptococco.	Coniglio	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Coniglio	» nel peritoneo.	Muore in quinta giornata........
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in sesta giornata.........

sperimentali acute.

Capsule leggermente iperemiche. Diplococco nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule aumentate di volume e congeste. Qualche focolaio emorragico nella corticale; parecchi elementi in preda a rigonfiamento torbido. Diplococco nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule pressochè normali. Reperto batteriologico negativo.

Numerose emorragie; zone più diffuse di rigonfiamento torbido. Diplococco nel sangue e nelle capsule surrenali.

Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.

Congestione notevole; diffuse emorragie nella corticale; frequenti focolai d'infiltrazione parvicellulare e di necrosi jalina. Reperto batteriologico negativo per il bacillo tifico.

Leggera iperemia. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo al coniglio 2°. Bacillo tifico nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsula surrenale destra atrofica trasformata in una piccola massa fibrosa. Capsula surrenale sinistra molto aumentata di volume, assai ricca di sangue. Reperto batteriologico negativo.

Qualche focolaio emorragico. Esteso rigonfiamento torbido. Qualche piccola zona di necrosi. *Bacterium coli* nel sangue e nelle capsule surrenali.

Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo alla cavia 2ª. *Bacterium coli* nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule surrenali normali. Reperto batteriologico negativo.

Capsule surrenali tumide iperemiche. Emorragie diffuse. Nella corticale qualche focolaio purulento a destra. (Esistevano focolai purulenti anche nel fegato). Infiltrazione parvicellulare diffusa. Zone estese di necrosi. Negativo il reperto batteriologico.

Capsule surrenali integre. Reperto batteriologico negativo.

Capsule surrenali molto iperemiche; copiosissime emorragie. Focolai ove necrosi jalina assai estesi. Stafilococchi nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule surrenali iperemiche, rigonfiamento torbido diffuso. Reperto batteriologico negativo.

Capsule surrenali assai ricche di sangue. Qualche emorragia; infiltrazione parvicellulare diffusa. Necrosi jalina. Reperto batteriologico positivo nel sangue e nelle capsule surrenali.

Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo al coniglio 2°.

Segue **Tabella n. I.** — ***Infezioni***

Bacillo del carbonchio	Cavia ..	»	nella coscia..	S' uccide dopo 24 ore. ....
	Cavia ..	»	nel peritoneo.	Muore in 36 ore. ....
	Cavia ..	»	nella coscia..	S' uccide dopo 24 ore. ....
	Cavia ..	»	nel peritoneo.	Muore in 24 ore. ....
Bacillo difterico	Coniglio	»	nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore. ....
	Coniglio	»	nel peritoneo.	Muore in terza giornata. ....
	Cavia ..	»	nella coscia..	S' uccide dopo 24 ore. ....
	Cavia ..	»	nel peritoneo.	Muore in quinta giornata. ....

Se l'iniezione dei germi patogeni, fu fatta nel cavo addominale, spesso si trovano fissate ad altri organi da briglie connettivali postumi di pregresse peritoniti croniche. Prendendole fra le dita, la loro consistenza appare aumentata ed una resistenza maggiore si apprezza pure alla sezione. Le superfici di taglio sono in modico grado ricche di sangue. Il rapporto fra sostanza midollare e sostanza corticale non è più quale si riscontra allo stato normale, ma si trova modificato da ciò che la corticale dell'intera capsula occupa una parte maggiore dell'ordinario, cosicchè l'aumento di volume subìto dall'organo già dall'esame macroscopico può venir attribuito a quella.

All'esame microscopico si rileva assai minore replezione vasale che non nelle forme acute e di conseguenza l'emorragie sono rarissime e quando è dato riscontrarne, non assumono mai l'importanza per estensione e molteplicità che assumono invece nelle forme acute.

Nelle cellule si possono osservare lesioni di varia natura, e mentre alcune di esse sono tutt'ora normali, altre si trovano in preda a rigonfiamento torbido. Più qua e più in

sperimentali acute.

Capsule surrenali notevolmente iperemiche. Qualche emorragia corticale e midollare. Rigonfiamento torbido diffuso. Reperto batteriologico positivo.
Capsule surrenali notevolmente iperemiche. Emorragie tanto diffuse da trasformare la sostanza midollare della capsula surrenale destra in un vasto ematoma. Reperto batteriologico positivo.
Reperto microscopico e batteriologico analogo al n. 1.
Iperemia cospicua. Emorragie diffuse: vaste zone d'infiltrazione parvicellulare e di necrosi. Reperto batteriologico positivo.
Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.
Iperemia di modico grado. Necrosi piuttosto diffusa. Reperto batteriologico negativo.
Reperto analogo al coniglio 1°.
Reperto analogo al coniglio 2°.

ispece nella sostanza corticale si osservano focolai in cui gli elementi presentano una forte colorabilità del citoplasma, il quale appare come ispessito, con aspetto fortemente granuloso, i confini fra cellula e cellula sono scomparsi e queste si presentano fuse insieme in maniera da costituire una unica massa. I nuclei sono completamente scomparsi od appena visibili.

Per tutti questi caratteri è evidente che in questi punti ci si trova di fronte a focolai di tessuto necrotizzato.

Negli elementi rimasti sani nessun aumento numerico delle cellule in cariocinesi analogamente a quanto riscontrasi nelle forme acute.

Il tessuto connettivale appare ispessito e fasci più densi e più numerosi s'intrecciano nel parenchima dell'organo: in ispecie alla parte più esterna di esso e con maggior evidenza in quei casi in cui aderenze fibrose si sono stabilite in seguito a pregresse infiammazioni peritoneali, il tessuto connettivale appare più spesso e vi si può notare la presenza di elementi assai allungati che si colorano intensamente con l'eosina e l'ematossilina e che debbono essere considerati come cellule

di connettivo giovane. In molti punti dei sepimenti così ispessiti si notano dei focolai più o meno estesi di infiltrazione parvicellulare.

Questo in brevi linee generali il quadro delle alterazioni macroscopiche e microscopiche quale si riscontra nelle forme più caratteristiche, ottenuto in seguito ad infezioni croniche di natura non tubercolare.

Per la tubercolosi [1] occorre innanzi tutto distinguere se la malattia assume un decorso lento o se invece si ha lo sviluppo di una forma miliarica a rapido decorso.

In questo ultimo caso che è il più frequente, l'aspetto macroscopico delle capsule corrisponde a quanto si è già detto avvenire in altre forme acute. In più può osservarsi, ma relativamente di rado, la comparsa di piccoli punticini grigiastri trasparenti sulle superfici lucenti dell'organo, punticini dovuti alla deposizione di tubercoli miliarici.

Anche all'esame microscopico vi è di speciale da osservarsi, se si toglie una minor tendenza che nelle altre forme acute all'emorragie, la comparsa nel connettivo di focolai più numerosi di infiltrazione parvi-cellulare, e le note caratteristiche del tubercolo giovane qualora ve ne sia stata la deposizione nell'organo.

Nelle forme che assumono andamento cronico occorre pure distinguere a seconda che l'inoculazione è stata fatta nel cavo peritoneale o al disotto della pelle in punti lontani da esso. In questo ultimo caso, se non vi è larga diffusione delle localizzazioni specifiche agli organi addominali e le capsule surrenali non ne sono per proprio conto, la sede, le lesioni microscopiche non si discostano da quanto sopra ho accennato per le altre infezioni. Forse per questo vi è una maggiore tendenza alla sclerosi dell'organo; anche le pareti dei vasi sembrano in molti punti ispessite, in nessun luogo però mi è stato dato osservare focolai di degenerazione amiloide come da taluni autori è stato descritto.

---

[1] Debbo alla cortesia del dott. *Foà* aiuto alla cattedra d'igiene il materiale tubercolare adoperato.

Certo la causa di ciò va riferita al periodo di tempo in cui l'animale ha vissuto malato troppo breve per quello che si richiede per la genesi di codesta degenerazione, quantunque in una cavia in cui erano stati inoculati dei prodotti tubercolari al disotto della pelle della coscia ed assai localizzata era rimasta l'infezione, la vita si prolungasse per oltre tre mesi.

Quando l'iniezione del materiale settico è stata fatta nel cavo peritoneale o quando comunque si ha invasione del processo morboso agli organi addominali ed anche le capsule partecipano al processo, allora in esse si manifestano le lesioni tubercolari caratteristiche.

Le capsule sono più voluminose di quanto si manifesta nelle altre infezioni, il più spesso strettamente circondate da tessuto circostante tubercolare con aderenze fibrose che le connettono ad altri organi vicini ed alla parete posteriore dell' addome.

La loro superficie è bernoccoluta per la presenza di numerosi tubercoli di grandezza diversa ed in diverso periodo di evoluzione. Sulle sezioni a seconda che il processo è più o meno avanzato si osservano tratti di tessuto con apparenze ancora normali, oppure tutta la massa dell'organo è sostituita da sostanza caseosa più qua e più là rammolita.

All' esame microscopico si osservano accanto a zolle amorfe, omogenee, refrangenti di necrosi caseosa, punti di tessuto relativamente sano in cui tubercoli giovani e cellule in preda a processi degenerativi.

Tabella n. 2. — *Infezioni*

Staffilococco aureo	Cavia ..	Inoculazione nella coscia..	Morte dopo giorni 32... ....
	Cavia ..	» nel peritoneo.	» » » 28............
	Cavia .	» nella coscia..	» » » 18... . ...
	Cavia ..	» nel peritoneo.	» » » 31... ....
Bacillo tifico	Coniglio	» nella coscia..	» » » 42... ....
	Cavia ..	» nella coscia..	» » » 33............
	Cavia ..	» nella coscia..	» » » 25............
Bacillo tubercolare..	Cavia ..	» nel peritoneo.	» » » 32............
	Cavia ..	» nella coscia..	» » » 27.. ....
	Cavia ..	» nel peritoneo.	» » » 23............
	Cavia ..	» nella coscia..	» » » 91 ....
	Cavia ..	» nel peritoneo	» » » 36............
	Cavia ..	» nella coscia..	» » » 27............

N. B. — Degli animali resi sperimentalmente tubercolosi non ho riportato che quelli pseudotubercolari perchè in tutto simili a quelle tubercolari.

Dai risultati di quest'ultimo gruppo di osservazioni fatte su cavie rese sperimentalmente tubercolose credo poterne dedurre alcune considerazioni.

Ho detto che negli animali infetti in cui non era stata la sostanza tubercolare direttamente introdotta nel cavo pe-

sperimentali croniche.

Capsule leggermente aumentate di volume e di consistenza, ricche di sangue. Tessuto connettivale inspessito con cellule di connettivo giovane. Focolai sparsi di necrosi jalina.

Capsule con aderenze fibrinose multiple. Volume pressochè normale; alquanto congeste. Qualche focolaio emorragico nella sostanza midollare. Tessuto connettivo di poco aumentato. Rigonfiamento torbido diffuso.

Analogo reperto della cavia n. 2.

Capsula di volume aumentato. Nessun segno di congestione. Cellule di connettivo giovane piuttosto numerose con focolai d'infiltrazione parvicellulare nei sepimenti connettivali. Zone di necrosi. Qualche cellula in cariocinesi.

Capsule notevolmente ingrossate, dure al tatto ed al taglio; poco ricche di sangue, con sostanza corticale di aumentato spessore. Aumento di connettivo; focolai multipli d'infiltrazione parvicellulare e di necrosi.

Reperto pressochè uguale.

Capsule surrenali voluminose in ispecie la sinistra. Aumento notevole del connettivo. Piccoli focolai emorragici nella sostanza corticale. Focolai multipli di necrosi nella corticale e nella midollare. Reperto microscopico e batteriologico negativo per il bacillo di Koch.

Peritonite tubercolare diffusa. Numerosi tubercoli sulla superficie esterna della capsula. Zolle di necrosi caseosa accanto a tubercoli giovani. Reperto batteriologico positivo.

Capsule di poco aumentate: più ricche di sangue del normale. Rigonfiamento torbido largamente diffuso. Zolle di necrosi jalina. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo al n. 2.

Capsule assai aumentate di volume per accrescimento del connettivo. Cellule numerose di connettivo giovane. Processi degenerativi diffusi. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo al n. 2.

Reperto analogo al n. 1.

nei quali la malattia si protrasse al di là delle 3 settimane. Ho tralasciato le forme

ritoneale o quando pure, inoculata in altro punto non si era manifestata una forma miliarica con larga partecipazione del fegato, della milza, in una parola dei visceri contenuti nella cavità addominale, le capsule surrenali avevano bensì presentate quelle lesioni di indole generale già osservate in altre

infezioni sperimentali croniche, ma nessuna lesione specifica che potesse far pensare ad una localizzazione del microrganismo nel parenchima dell'organo. In altre parole le capsule surrenali si fanno sede di processi tubercolari o per propagazione diretta da organi vicini ammalati, o allorquando i microrganismi trasportati dal torrente circolatorio sono in quantità tale da provocare una rapida e simultanea deposizione di tubercoli in tutti i principali organi dell' economia.

Quindi nessuna particolare predisposizione ad ammalare di fronte al bacillo di *Koch.*

Questi dati sperimentali sono in qualche contradizione con quanto ci insegna la patologia umana, la quale registra un numero oramai grande di osservazioni di malattia di *Addison* in cui la lesione tubercolare delle capsule o era l' unica localizzazione del bacillo di *Koch* od era secondaria ad altri piccoli focolai, spesso già guariti in seguito ad un processo di trasformazione fibrosa e di calcificazione. Certo anche in quei casi in cui erano concomitanti gravi lesioni polmonari o dell' intestino, siamo sempre ben lontani dal raggiungere i dati richiesti dall' esperimento ossia una peritonite tubercore acuta e diffusa od una forma miliarica a larga deposizione di tubercoli. Si comprende di leggeri come nell'uomo la gravità dei sintomi e la rapidità del decorso maschererebbero in guisa la fisionomia del morbo bronzino da farlo quasi con sicurezza passare inosservato.

A spiegazione del fatto si potrebbe pensare che le capsule surrenali generalmente non in modo speciale predisposte ad ammalare lo potessero divenire sotto speciali influenze. Si sa che nell'etiologia del morbo di *Addison* hanno un posto importante gli strapazi fisici e si sa anche che esiste un certo legame, come in altra parte abbiamo estesamente veduto, fra la funzione della capsula surrenale e la distruzione o la neutralizzazione dei veleni provenienti dai muscoli affaticati. Questi veleni soverchiamente accumulati nell' organismo potrebbero indurre nelle capsule surrenali uno stato di minor resistenza, per il quale verrebbero di poi facilmente preda di processi tubercolari nell'istessa guisa che il diplococco ospite

per molto tempo inoffensivo della nostra bocca diventa ad un tratto virulento e determina nel polmone congesto per un improvviso raffreddamento, l'insorgere di una polmonite lobare.

Determinate così nella loro essenza le lesioni di cui si fanno sede le capsule surrenali durante il decorso delle malattie infettive acute e croniche, ho indirizzate le mie ricerche alla soluzione di un altro problema riguardante la fisiopatologia di questi organi, problema che mi sembra di un certo interesse.

Abbiamo veduto come di fronte ad una infezione acuta questi organi reagiscano subitamente facendosi in breve tempo congesti, a volte tanto da provocar numerose emorragie, e come non manchino mai d' accompagnare questi fatti dei processi degenerativi che si svolgono nel seno dei protoplasmi cellulari. Ho voluto ricercare se tali fatti morbosi dovessero ripetere la loro origine solamente dalle tossine bacteriche circolanti o se invece non fossero in molti casi che l'espressione di una azione diretta dei microrganismi annidatisi nelle capsule surrenali — per una speciale disposizione di queste — alla quale non poco poteva contribuire la struttura stessa anatomica dell'organo. Abbiamo già visto trattando dell'istologia delle capsule surrenali come esse sieno ampiamente provviste di vasi sanguigni che si risolvono entro il parenchima in una ricca rete di capillari. Questi capillari hanno pareti assai esili e delicate non solo, ma in molti punti si allargano, e questo in special modo nella sostanza midollare, a formare delle vere e proprie lacune. Ne viene di conseguenza che il sangue giunto in questi territorii lacunari deve considerevolmente rallentare la velocità del suo corso e con questo in modo singolare favorire le diffusioni di germi, che vi fossero contenuti, nei tessuti circostanti.

Ecco in qual modo procedevo: dei due organi l'uno serviva per le ricerche microscopiche, l'altro lavato esternamente con sublimato e di poi con acqua bollita, veniva con tutte le necessarie cautele aperto con un coltellino sterilizzato alla fiamma e dei piccoli frammenti di sostanza midollare e cor-

Tabella n. I. — *Infezioni*

Diplococco ..	Coniglio	Inoculazione nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Coniglio	» nel peritoneo.	Muore dopo 36 ore..............
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore.... ......
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in quarta giornata........
Bacillo del tifo	Coniglio	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore....... ....
	Coniglio	» nel peritoneo.	Muore in sesta giornata . ...
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in terza giornata.........
Bacterium coli	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore.... ....
	Cavia .	» nel peritoneo.	Muore in ottava giornata... ....
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore...........
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in sesta giornata.........
Staffilococco aureo.......	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in quinta giornata........
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in quarta giornata ....
Streptococco.	Coniglio	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Coniglio	» nel peritoneo.	Muore in quinta giornata........
	Cavia ..	» nella coscia ..	S' uccide dopo 24 ore............
	Cavia ..	» nel peritoneo.	Muore in sesta giornata.........

sperimentali acute.

Capsule leggermente iperemiche. Diplococco nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule aumentate di volume e congeste. Qualche focolaio emorragico nella corticale; parecchi elementi in preda a rigonfiamento torbido. Diplococco nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule pressochè normali. Reperto batteriologico negativo.

Numerose emorragie; zone più diffuse di rigonfiamento torbido. Diplococco nel sangue e nelle capsule surrenali.

Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.

Congestione notevole; diffuse emorragie nella corticale; frequenti focolai d'infiltrazione parvicellulare e di necrosi jalina. Reperto batteriologico negativo per il bacillo tifico.

Leggera iperemia. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo al coniglio 2°. Bacillo tifico nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsula surrenale destra atrofica trasformata in una piccola massa fibrosa. Capsula surrenale sinistra molto aumentata di volume, assai ricca di sangue. Reperto batteriologico negativo.

Qualche focolaio emorragico. Esteso rigonfiamento torbido. Qualche piccola zona di necrosi. *Bacterium coli* nel sangue e nelle capsule surrenali.

Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo alla cavia 2ª. *Bacterium coli* nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule surrenali normali. Reperto batteriologico negativo.

Capsule surrenali tumide iperemiche. Emorragie diffuse. Nella corticale qualche focolaio purulento a destra. (Esistevano focolai purulenti anche nel fegato). Infiltrazione parvicellulare diffusa. Zone estese di necrosi. Negativo il reperto batteriologico.

Capsule surrenali integre. Reperto batteriologico negativo.

Capsule surrenali molto iperemiche; copiosissime emorragie. Focolai ove necrosi jalina assai estesi. Stafilococchi nel sangue e nelle capsule surrenali.

Capsule surrenali iperemiche, rigonfiamento torbido diffuso. Reperto batteriologico negativo.

Capsule surrenali assai ricche di sangue. Qualche emorragia; infiltrazione parvicellulare diffusa. Necrosi jalina. Reperto batteriologico positivo nel sangue e nelle capsule surrenali.

Nessuna apparente alterazione. Reperto batteriologico negativo.

Reperto analogo al coniglio 2°.

alla via addominale perchè più rapida, perchè presenta meno pericoli d'infezioni secondarie, perchè non dà luogo ad eccezione del rene, a traumatismi sugli organi contenuti nel cavo addominale. È bene che l'animale sia narcotizzato, altrimenti i moti assai vivi che fa non appena si cerca d'afferrare la capsula, data la ristrettezza del campo operatorio, possono disturbar molto l'operazione.

La narcosi veniva fatta con l'etere e non ha dato luogo a speciali inconvenienti.

Ho sempre preferito di togliere la capsula surrenale a sinistra per un duplice scopo: primo perchè la destra in conseguenza dei suoi stretti rapporti col fegato offre maggiori difficoltà operatorie; secondo, perchè essendo la sinistra più voluminosa è logico il supporre che maggiore sia la sua importanza funzionale.

Nel coniglio la tecnica operatoria è resa più difficile dalla posizione delle capsule surrenali che si trovano situate più in alto e più all'interno del rene: eseguito il taglio delle parti molli e scoperto quest'organo occorre inalzare fortemente le colonna vertebrale per mettere bene in evidenza la capsula surrenale.

Come abbiamo già detto in altro luogo, ove non avvengano complicazioni operatorie, la maggior parte degli animali si rimette in modo abbastanza rapido in buone condizioni di salute.

Lasciato decorrere un paio di giorni dall'operazione conducevo le esperienze nel modo seguente.

Mi sono servito di coltura ad alto potere patogeno e di microrganismi della medesima specie attenuati e sceglievo quattro cavie, due operate e due sane, il più possibilmente uguali per peso, per età e per apparente robustezza, poi successivamente iniettavo nella cavità peritoneale di una delle due scapsulate e di una delle sane il microrganismo virulento, nelle altre due quello attenuato.

Ecco i resultati ai quali sono giunto.

Con l'iniezione di germi ad alto potere patogeno tali da determinare in brevissimo tempo la morte vi sono differenze

poco sensibili nel decorso e nella gravità dell'infezione. Come quadro clinico gli animali emi-scapsulati si mostrano più precocemente aggravati e qualche volta come mi fu dato osservare in due cavie carbonchiose la vita si termina in mezzo a fenomeni convulsivi.

Con l'iniezione di microrganismi attenuati l'infezione assume nella pluralità andamento più grave e più rapido negli animali con una sola capsula surrenale, cosicchè più precocemente sogliono morire dei controlli non solo ma qualche volta mentre questi riescono a superare l'infezione in corso, negli altri essa procede fatalmente nel suo cammino.

Questi dati, prendendo in considerazione le condizioni in cui furono ottenuti, si prestano ad una duplice interpretazione.

Prescindiamo dai casi nei quali fu fatto uso di germi ad alto potere patogeno ed in cui per questo la rapidità del male non permise l'apprezzamento nella durata del suo decorso di notevoli differenze.

Negli altri ci possiamo domandare: è il traumatismo operatorio che nei primi giorni rende l'animale meno adatto a resistere ad una infezione od è proprio alla mancata funzione di una delle capsule surrenali che si deve la sua maggiore disposizione morbigena? Confesso che dovendo stare ai soli resultati di queste esperienze non mi sentirei in grado di dare una risposta decisa tanto nell'uno quanto nell'altro senso. È necessario infettare gli animali dopo troppo poco tempo, dalla subìta operazione per poter escludere gli effetti del trauma operatorio. E d'altronde se si lascia trascorrere del tempo, i fenomeni dovuti al traumatismo operatorio cessano è vero da un lato ma dall'altro l'ipertrofia compensatoria che si sviluppa nella capsula surrenale superstite e che avviene in modo rapido, costante e cospicuo in tutti gli animali che si rimettono bene dall'operazione, fanno sì che non appaiono più differenze notevoli di resistenza negli animali operati e nei controlli.

Allora tentai di risolvere la questione ripetendo su una serie di animali tutte le manualità operatorie necessarie allo

scapsulamento, senza però procedere ad esso e servendomi di questi animali in confronto a quelli scapsulati, ma mi persuasi ben presto che questo metodo era tutt'altro che rigoroso inquantochè il trauma vero e grave non avviene nei primi tempi dell'operazione ma precisamente nel momento di togliere la capsula per le manipolazioni alle quali deve andar soggetto il rene, e ragione più forte di tutte per lo stiramento sopra i rami del simpatico che in così gran numero si recano all'organo.

Allora ricorsi ad un altro metodo il quale mi sembra presentare più armato il fianco alla critica.

All'estirpazione completa di una capsula surrenale ho sostituito l'iniezione nell'interno di entrambe di una sostanza capace di provocare rapide e profonde distruzioni. Mi sono servito a questo scopo di una soluzione al 10 % di nitrato d'argento di cui inoculavo una piccola quantità mediante una siringa del *Prawatz* ad ago sottile; negli animali di confronto inoculavo una soluzione fisiologica di cloruro di sodio. L'iniezione veniva fatta mettendo allo scoperto un giorno l'una il giorno seguente l'altra delle capsule, il terzo giorno infettavo gli animali.

Qui essendo il meccanismo operatorio identico, non si poteva più invocare come fattore capace di perturbare il decorso della malattia e pertanto in quasi la metà dei casi esperimentati gli animali hanno presentato maggior gravità di sintomi e più rapida morte.

Concludendo, le capsule surrenali nel decorso delle malattie infettive sperimentali vengono precocemente ed in modo quasi costante colpite, tali lesioni, pur non essendo per le capsule surrenali dimostrato con sicurezza uno speciale ufficio di difesa pur nonostante sono di per sè stesse capaci, aggravando singolarmente il quadro morboso, di accelerare l'esito letale.

Bibliografia.

ABEL, On a simple method of preparing epinephrin and its compounds. (Bull. of the Johns Hopkins Hospital, fév.-mars 1902).

ABEL, On the behaviour of epinephrin to Fehling's solution and other characteristics of this substance. (Bull. of the Johns Hopkins Hospital, nov. 1901.

ABEL, On the phenylcarbamie ether of epinephrin. (Americ. Journal of Physiolog., 1900, III, pag. XVIII).

ABEL-CRAWFORD, On the bloodpressureraising constituent of the suprarenal capsule. (Bull. of the Johns Hopkins Hospital, juillet 1897).

ABELOUS et LANGLOIS, Société de biologie, nov. 1891 e 20 febbr. 1892.

ABELOUS, Sulla funzione delle capsule surrenali. (Société de biologie, séance 15 juin 1895).

ADDISON, On disease of the suprarenal capsules. London, 1855.

AKERBLOM J., Die Xantinkörper der Nebennieren. (Zeitschr. für physiol. Chemie, 1899, XXVIII, 1-2, pag. 66).

ALBANESE, Ricerche sulla funzione delle capsule surrenali. (Archivio italiano di biologia, 1893, tomo XVIII, pag. 53).

ALEZAIS-ARNAUD, Revue de médecine, 1891.

ALDRICH, Preliminary report on the active principals of the suprarenal glands. (Americ. Journal of Physiologie, 1901, V. 7, pag. 457).

ALEZAIS, Contribution à l'étude des capsules surrenales du cobaye. (Archiv de physiologie, X, pag. 444).

ALLION-LAIGUEL, Vasomoteurs des capsules surrenales. (Société de biologie, 7 février 1903).

ARNOLD, Beiträge zur feineren structur und zum Chemismus der Nebennieren. (Virchow's Archiv, 1866, vol. 35).

ARREN, Essai sur les capsules surrenales. (Thèse de Paris, 1894).

BACCARANI-PLESSI, Ricerche clinico-sperimentali sull'estratto della sostanza midollare delle capsule surrenali. (Società medico-chirurgica di Modena, 13 febbraio 1903).

BADANO, Azione dell'estratto di capsule surrenali sul sistema respiratorio e cardiovascolare. (Gazzetta degli Ospedali, 13 febbraio 1898, pag. 202).

BARDIER-FRENKEL, Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation rénale. (Comptes rendus de la Société de biologie, 24 juin 1899, pag. 544, et Semaine médicale, 1899, pag. 221).

BATELLI F., Ricerche sulle capsule surrenali. (Comptes rendus de la Société de biologie, 24 mai 1902, pag. 571).

BATTS, The use of extract of suprarenal capsule in the oye. (New-York med. Journal, 16 mai 1896, pag. 647 e Semaine médicale, 1896, annexes CXLII).

BERGMANN, De glandulis suprarenalibus. Dissert. Gotting., 1839.

BERNARD-BIGART-ABBE, Sur la sécrétion de lecitine dans les capsules surrenales. (Société de biologie, 24 janvier 1903).

BERNARD-BIGART, Modificazioni presentate dalle capsule surrenali durante il lavoro muscolare. (Société de biologie, 6 dicembre 1902).

BIEDL-RENIER, Studien über Hirncirculation. (Arch. f. die gesamte Physiologie, 1897, LXXIII, pag. 385).

BIELD, Sull' effetto tossico dell' estratto di capsule surrenali. (Società medica di Vienna, 1896).

BIGARD-BERNAUD, Sopra il diverso modo di comportarsi delle due sostanze nelle varie intossicazioni ed infezioni. (Comptes rendus de la Société de biologie de Paris, 1901).

BLUM, Ueber Nebennierendiabetes. (Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1901, LXXI, 2-3, pag. 146).

BOINET, Riforma medica, 1900, n. 73.

BOINET, Recherches sur les fonctions des capsules surrénales. (Société de biologie, séance du 22 juillet 1899).

BORDIER E., Action de l'extrait capsulaire sur le coeur du lapin. (Arch. de physiologie, X, pag. 370).

BORUTTAN, Erfahrungen über die Nebennieren. (Arch. für die gesamte Physiol., 1899, LXXVIII, pag. 97).

BROWN-SÉQUARD, Comptes rendus, 1850, tome 43: Recherches éxpérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. (Archiv. génér., 1856, vol. II). — Comptes rendus, 1857, tome 44: Nouvelle recherches sur l'importance des fonctions des capsules surrénales. (Journal de physiologie, 1858, tome I).

BROWN-SÉQUARD, Arch. gén. de médecine, 1856, et Journal de physiol., 1858.

BROWN-SÉQUARD, Société de biologie, 14 mars 1892.

CANALIS, Contributo allo studio ed alla patologia delle capsule surrenali. (Atti della R. Accademia di Torino, vol. XXII, 1887).

CANALIS, Giornale della R. Accademia di Torino, 1885.

CARBONE, Neurina e capsule surrenali. (Arch. ital. di biologia, 1895, XXII, pag. CXXII).

CARNOT-JOSSERAND, Influence du travail musculaire sur l'activité de l'extrait capsulaire. (Comptes rendus de la Société de biologie, 10 janvier 1903, pag. 51).

CARNOT-JOSSERAND, Des différences d'action de l'adrenaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. (Comptes rendus de la Société de biologie, 20 décembre 1902, pag. 1479).

CARUSSI, Sulla struttura delle capsule surrenali. (Bollettino delle scienze mediche di Bologna, vol. II, 1875).

Charrin et Langlois, Ricerche sull'ipertrofia sperimentale delle capsule surrenali ottenuta inoculando veleni microbici. (Société de biologie, 31 janvier 1896).

Cloez-Vulpian, Note sur l'éxistence des acides hippurique et choleique dans les capsules surrenales des animaux herbivores. (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 7 septembre 1857, pag. 340).

Clopots, Virchow's Jahresbericht, 1900, pag. 508.

Corona, Contributo allo studio dell'estratto di capsule surrenali. (Riforma medica (2), 1898).

Cristiani H.-Cristiani A., Riforma medica, 16 ottobre 1902.

Cristiani H.-Cristiani A., L'innesto delle capsule surrenali. (Journal de Physiologie et Pathologie générale, n. 6, 15 novembre 1902).

Cybulski, Ueber die Funktion der Nebennieren. (Wien. med. Wochenschr., 1 et 8 février 1896).

Cybulski, O funkcyi nadniereze. (Gaz. lekarske, 23 mars 1895, pag. 299).

Cyon, Archiv. f. die gesämte Physiologie, 1899, LXXIV, pag. 97.

D'Ajutolo G., Intorno ad un caso di capsule surrenali accessorie nel corpo pampiniforme di un feto. (Archivio per le scienze mediche, 8, 283-306, 1884).

De-Dominicis, Le capsule surrenali sono organi depuratori? (Giornale dell'Accademia napolitana di medicina italiana, anno IV, 5-6, 1894, pag. 257-266).

Di Mattei, Sull'ipertrofia compensatoria delle capsule surrenali. (Giornale della R. Accademia di Torino, n. 5, 1886).

Donetti E., Alterazioni delle cellule nervose consecutive all'ablazione delle capsule surrenali. (Société de biologie, séance du 29 mai 1897).

Doyon M., Action de l'adrenaline sur différents réservoirs ou organes contractiles. (Comptes rendus de la Société de biologie, 20 décembre 1902, pag. 1477).

Dronboix, Hémorragiès des capsules surrénales. (Thèse de Paris, 1887).

Dubois, Notes préliminaires sur l'action des extraits des capsules surrénales. (Comptes rendus de la Société de biologie, 16 décembre 1902, pag. 1501).

Eberth, Artikel Nebenniere in Stinker's. (Handbuch der Gevebelehre).

Finotti e Tedeschi, Alterazioni delle capsule surrenali nella pellagra. (La Clinica moderna, 7 maggio 1902).

Foà, Contribuzione allo studio della fisiopatologia delle capsule surrenali. (Arch. per le scienze mediche, 7, 408, 1884).

Foà, Ricerche sugli estratti freschi di capsule surrenali. (R. Accademia medica di Torino, 29 novembre-6-13 dicembre 1901).

Foà, Contribuzione anatomica e sperimentale alla patologia delle capsule surrenali. (Archivio delle scienze mediche, 4, 1900).

Folli, Sugli adenomi delle capsule surrenali. (Archivio per le scienze mediche, vol. XXV, fasc. 1).

Fränkel S., Beiträge zur Physiologie und Physiologischen Chemie der Nebennieren.

von Fürth O., Zur Kenntniss der Creuzcatechmänlichen Substanz der Nebennieren. (Zeitsch. f. phys. Chemie, 1898, XXIV, 1-2, pag. 142; XXVI, 1-2, pag. 15 et 1900, XXIX, 2, pag. 105).

Fusari, Osservazioni sulle terminazioni nervose e sullo sviluppo delle capsule surrenali. (Rendiconto dell' Accad. dei Lincei. Roma, 1890).

Fusari, Sulle terminazioni delle fibre nervose nelle capsule surrenali dei mammiferi. (Atti della R. Accad. di scienze di Torino, XXVI, 1891).

Fusari, Contributo allo studio dello sviluppo delle capsule surrenali e del simpatico nel pollo e nei mammiferi. (Archivio per le scienze mediche, n. 16, 249-302, 1884).

Gerarhdt, Ueber die Wierkungsweise der Blutdruck steigernden Substanz der Nebennieren. (Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie, 1900, XLIV, 3-4, pag. 161).

Gourfein, Le rôle de l'auto-intoxication dans le mécanisme de la mort des animaux décapsulés. (C. R. Acad. des sciences, 19 juillet 1897).

Gourfein D., Ricerche di fisica e di chimica sopra una sostanza tossica estratta dalle capsule surrenali. (Rev. méd. suisse, XV, pag. 410).

Gottlieb, Ueber die Wirkung der Nebennierenextracte auf Herz und Blutdruck. (Arch. für experim. Path. u. Pharm., 1897, XXXVIII, 1-2).

Gottlieb, Ueber die Wirkung des Nebennierenextracts auf Herz und Gefässe. (Arch. f. experim. Path. und Pharmak., 1899, XLIII, 3-41).

Grandry M., Mémoire sur la structure de la capsule surrènale de l'homme et de quelques animaux. (Journal de l'anatomie, 1867).

Gratiolet, Notes sur les effects qui suivent l'ablation des capsules surrénales. (Comptes rendus, 1856, tome 43).

Guarnieri e Magini, Sulle fine strutture delle capsule surrenali. (Archivio italiano di biologia, 1888; Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, classe di fisiologia anatomica, vol. IV, serie I, 1888).

Guarnieri-Marini-Zuco, Ricerche sperimentali sull' azione tossica dell' estratto acquoso di capsule surrenali. (Archivio italiano di biologia, 1888, X, pag. 334).

Guinard M.-Martin E., Action de l'extrait capsulaire de l'homme saino. (Société de biologie, séance du 4 février 1899).

Guyesse, La capsule surrènale chez la femelle du cobay en géstation. (Société de biologie, 18 novembre 1899).

Harley, On experimental inquiry into the fonction of the suprarenal capsules and their supposed connexion with Bronzed Kin. (British and foreign med. chir. Review, 1858, vol. 21).

Harley, The Lancet, 1-23, 1858.

Hedbom K., Ueber die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolirte Säugetierherz. 1. Abhandluug: Die Einwirkung gewisser Organextracte. (Skand. Arch. für Physiolog., 1898, II, 3, pag. 273).

HERTER-WAKEMAN, On adrenalin glycosurie and certain relation between the adrenal glands and carbo-hydrate metabolism. (Americ. Journal of the Med. Scienc., janvier, pag. 46, 1903).

HERTER, On adrenalin glycosurie and allied forms of glicosurie due to the action of reducing substances and other poisons on the cells of the pancreas. (Med. News, 10 May 1902).

HERTER-RICHARD, Note on the glycosuria following experimental injections of adrenalin. (Med. News, 1 fevr. 1902).

HERTER C. A., Sulla glicosuria surrenale e su certi rapporti fra capsule surrenali e metabolismo degli idrocarburi. (American Journal of the medical sciences, n. 370, gennaio 1903).

HERTER-WAKEMAN, Ueber Adrenalin Glycosuria und verwandte durch die Wirkung reducirenden Substanzen und anderer Gifte auf die Pankreaszellen hervorgerufene experimentelle Glykosurien. (Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., 1892, CLXIX, 3, pag. 487).

HOLM, Ueber die nervösen elemente der Nebennieren. (Wien. Sitzungsberichte, vol. 53).

HUOT, Préliminaires sur l'origine des capsules surrénales dans les poissons lophobranches. (C. R. Acc. des Sciences, 3 Janvier 1898).

JOENSTEN, Der feinere Bau der Nebennieren. (Archiv der Heilkund, 1864).

JOSUÈ, La vasoconstriction determinée par l'adrenaline n'est pas due aux centres sympathiques. (Comptes rendus de la Soc. de biologie, 10 janvier 1903, pag. 3).

KAHLDEN, Berlin. Klin. Wochenschr., 1888.

KALNIDERO-BALUS, Accademia di medicina, 1889.

KATZ M. A., Hematomes infectieux des capsules surrenales. (Société anatomique, juillet 1901).

KROENIG-JÜRGEUS, Berlin. Klin. Wochensch., 1885-1892; Arch. für Path. Anat. und Physiologie, 1889.

KRUKEMBERG, Arch. f. path. Anat. u. Physiol., 1885, CI, pag. 542.

KYLE, Il valore terapeutico dell' estratto surrenale. (The Therapeutic Gazette, 1, 15 gennaio 1902).

LANCERCAUX, Arch. général de médicine, 1889.

LANGLEY, Sugli effetti dell'estratto di capsule surrenali. (V Congresso internazionale dei fisiologi, Torino, 17-21 settembre 1901).

LANGLEY, Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. (Journal of Physiologie, oct. 1901).

LANGLOIS, Destruction des capsules surrénales chez le chien. (Soc. de biol., 29 avril 1893).

LANGLOIS-ABELOUS, Effects de la destruction des capsules surrénales. (Société de biologie, 5 décembre 1891).

LANGLOIS P., Le méchanisme de destruction du principe actif des capsules surrénales dans l'organisme. (Société de Biologie, 31 gennaio 1896).

LANGLOIS, Sur les fonctions des capsules surrénales. (Thèse de doctorat en sciences, Paris, 1897).

LANGLOIS, Action des agents oxydants sur l'éxtract de capsules surrénales. (Comptes rendus de la Société de biologie, 29 mai 1897 et Semaine Médicale, 1897, pag. 209).

LANGLOIS, De la destruction de la sphygmogenie surrénale dans l'organisme. Antagonisme du foie et des capsules surrénales. (Comptes rendus de la Société de biologie, 12 juin 1897 et Semaine Médicale, 1897, pag. 232).

LANGLOIS et CAMUS, Pression arterielle et capsules surrénales. (Comptes rendus de la Société de biologie, 3 mars 1900).

LANGLOIS P., Recherches sur l'altération fonctionnelle de capsules surrénales. (Archiv de Physiologie, VIII, pag. 152).

LANGLOIS M.-CHARRIN, Du rôle des capsules surrénales dans la résistence à certaines infections. (Comptes rendus de la Soc. de Biol., 4 giugno 1896).

LECONTE, Étude sur l'hémorragie des capsules surrénales. (Thèse de Paris, 1897).

LEFAS, Alterazioni delle capsule surrenali in un caso di meningite cronica. (Société anatomique, décembre 1896).

LEPINE, Sur l'action de l'extrait des capsules surrénales. (Semaine Médicale, 18 febbraio 1903).

LEPINOIS M. E., Étude sur le chromogène des capsules surrénales et sur l'origine de la coloration rouge que ces glandes prennent au contact de l'aire. (Société de biologie; Séance 29 avril 1899).

LEWANDOWSCKY M., Ueber die Wirkung des Nebennierenextractes auf die glatten Muskeln im besonderen der Augen. (Arch. f. Physiol., 1899, pag. 360).

LODI, Sopra un caso di germi aberranti delle capsule surrenali nell'ovaie. (La Clinica Chirurgica, n. 5, 31 maggio 1901).

LANCIBELLI, Contributo alla fisiopatologia delle capsule surrenali. (Gazzetta delle Cliniche e degli Ospedali, 117, 27 settembre 1901).

LUXHKA, Der Hirnanhang und die Steissdruse des Menschen. (Berlin, 1860; idem, Anatomie, vol. II).

MARTINOTTI, Contributo allo studio delle capsule surrenali. (Giorn. della R. Accademia di Medicina di Torino, 1892).

MARENGHI, Estirpazioni delle capsule surrenali in qualche mammifero. (R. Istituto Lombardo di scienze e letterè, 1903).

MARINO ZUOO F. S., Ricerche sul morbo di Addison. (Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, Seduta del 6 marzo 1892).

MARINO ZUCO-DUTTO, Ricerche sul morbo di Addison. (Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1890-91, fascicolo IV).

MARINO ZUCO-DUTTO, Bollettino della R. Accademia di Roma, fasc. IV, 1891.

MARIO LEVI DELLA VIDA, Sieri tossici per le capsule surrenali. (Riforma Medica, n. 33, 1903).

MATSOUKIS C., Studio delle capsule surrenali con ricerche sperimentali. (Thèse de Paris, 1901).

METZGER, Zur Lehre von Nebennierendiabetes. (Münch. Med. Wochenschrift, 25 marzo 1902, pag. 478).

MOERS, Ueber den feineren Bau der Nebennieren. (Virch. Archiv, vol. 29).

MOORE, On the chemical nature of the physiologically active substance occurring in the suprarenal glands. (Proced. of the Physiol. Soc. of London, 16 mars 1895; Journal of Physiol., 1895, XVII, p. XIV).

MOORE-PURNITON B., Ueber den Einfluss minimaler Mengen Nebennieren. Arch. für die gesamte Physiol., 1900, LXXXI, pag. 487).

MOORE B., On the chromogen and on the active physiological substance of the suprarenal gland. (Journal of Physiologie, 1897, XXI, pag. 382).

MORANO, Studio sulle capsule surrenali. (Centralblatt, 1873, No. 53).

OLIVERET-SCHÄFER, On the physiological action of extract of the suprarenal capsules. (Proced. of the Physiol. Soc. of London, 10 mars 1894, et Journal of Physiol., 1894, XVI, pag. 1).

OPPENHEIM-LOOPER, Sindrome surrenale cronica sperimentale. (Archives générales de Médecine, n. 21-26, mai 1903).

OPPENHEIM, La funzione antitossica delle capsule surrenali. (Thèse de Paris, 1901-902).

OPPENHEIM, Les capsules surrénales. (Thèse de Paris, 1902).

OPPENHEIM-LOOPER, Lesions des capsules surrénales dans les intoxications expérimentales. (Société de biologie, Séance 8 février 1902 et Séances 8, 15, 22 novembre 1902).

OPPENHEIM R.-LOOPER M., Lesioni delle capsule surrenali in alcune infezioni sperimentali acute. (Archives de médicine expérimentale et d'anatomie pathologique, n. 3, maggio 1901).

PENSA, Ricerche istologiche sulle cellule della sostanza midollare delle capsule surrenali. (Riforma Medica, vol. II, n. 24, 1899).

PETTIT AUG., Recherches sur le capsules surrénales. (Journal de l'anatomie et physiologie, n. 3-4, 1896).

PETIT, La glande surrénale. (Presse médicale, 16 déc. 1896).

PFOERTNER, Untersuchungen über das gangliosi intercarotideum und die Nebenniere. (Zeitschrift für rationelle medicin, vol. 34).

PHILIPPEAU, Note sur l'extirpation des capsules surrénales chez les rats albines. (Comptes rendus, 1856, Tome 43).

PICK, Ueber die Beeinflussung der ausstromenden Blutmenge durch die Gefässeweite ändernde Mittel. (Arch. für experiment. patho. und Pharmako. 1899, XLII, 5-6, pag. 399).

PICK, Le surrenali accessorie. (Archiv. für Gynecologie, Bd. 64, Heft. 3, Berlin, 1901).

PILLIET A., Études expérimentals sur les lésions des capsules surrénales dans quelques empoisonnements. (Arch. de physiologie, VII, pag. 555).

PILLIET, Hemorragies expérimentales des capsules. (Soc. de biologie, 3 janv. 1894).

RADZIEJEWSKI M., Ueber den augenblicklichem Stand unserer Kenntnisse von den Nebennieren ùnd ihren Functionen. (Berlin kliu. wochensch., 27 juin. 1898, pag. 572).

RAMONIO, Sulla rigenerazione delle capsule surrenali. (Riforma Medica, 2 febbraio 1901).

RAYER, Récherches sur les capsules surrénales, 1837.

ROGER, Hémorragies des capsules surrénales produites par le bacillus de Friedländer. (Société de Biologie, 27 janvier 1894).

ROGER, Le lesions des capsules surrénales dans les maladies inféctieuses. (Presse médicale, 1894, n. 5).

ROUX-JERSIN, Hémorragies des capsules surrénales consécutives à une intoxication diphtérique. (Ann. de l'Institut Pasteur, 1889).

SALVIOLI-PEZZOLINI, Sopra il diverso modo di agire degli estratti midollari e corticali delle capsule surrenali. (Riforma Medica).

SALVIOLI, Alcune ricerche intorno al modo di agire degli estratti acquosi di capsule surrenali. (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, n. 15-16 febbraio 1902).

SALVIOLI-PEZZOLINI, Ulteriore contributo alla funzione delle capsule surrenali. (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1902).

SCHIFF, Sur l'éxtirpation des capsules surrénales. (L'Union médicale de Paris, 1863, n. 61).

SODDU, Intorno agli effetti dell' estirpazione delle capsule surrenali nel cane. (Lo Sperimentale, Anno LII, Fascicolo II, 1898).

STILLING, Revue de médecine, 1888-1890.

STILLING H., Zur Anatomie der Nebennieren. (Arch. für Anat., LII, 2, pag. 176).

SUPINO, Fisiopatologia delle capsule surrenali. (Riforma Medica, 12 settembre 1892).

SVALE VINCENT, The effectes of subcutaneous iniections of suprarenal capsules. (The Journal of fisiolog., XXII, pag. 110).

SZYMONWICZ, Die Function der Nebennieren. (Arch. für die gesamte Physiologie, 1896, LXIV, pag. 97).

TAKAMINE, The blood pressure raising principle of the suprarenal glands. (Therap. Gazette, 15 avril 1901, pag. 225).

THOMAS W., Suprarenal extract of a hemostatic. (Brit. Med. Journal, 25 novembre 1901, pag. 1527)

TIZZONI, Sugli effetti dell' estirpazione delle capsule surrenali nel cane. (Memorie dell'Accad. di Scienze dell' Istituto di Bologna, Serie IV vol, IX, 1888).

TIZZONI, Sulla fisiopatologia delle capsule surrenali. (Bollettino delle Scienze mediche di Bologna, serie VI, vol. XIII, 1884; Gazzetta degli Ospedali, n. 7, 1885).

TIZZONI, Sulla fisiopatologia delle capsule surrenali. (Archivio Italiano di Biologia, 1884, V, pag. 333, VI, pag. 386).

TIZZONI, Sulla fisiopatologia delle capsule surrenali. (Archivio per le Scienze mediche, v. 9, 254, 1885).

TIZZONI, Ziegler's. Beiträge zur pathol. und Anatomie.

TOMPSON DARBY, Anatomy-phisiology und patology of the suprarenales capsules. (Charleston med. Journal, may 1859).

VALENTI, Sullo sviluppo delle capsule surrenali nel pollo ed in alcuni mammiferi. (Atti della Società Toscana di Scienze naturali, Pisa, 1889, vol. X).

VASSALE e ZANFROGNINI, Sugli effetti dello svuotamento della sostanza midollare delle capsule surrenali. (Società medico chirurgica di Modena, 28 gennaio–23 febbraio 1903).

VELICH A., Ueber die Einwirkung der örtlichen Application. (Wiener Med. Blätter, 11 novembre 1897).

VELICH, Ueber die Einwirkung des Nebennierensaftes. (Wiener Med. Blätter, No. 15, 21, 1896).

VELICH, Ueber die Einwirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf. (Wiener med. Blätter, 30 avril, 7, 14, 21 may, 9, 16, 23, 1896).

VIESL, Sulle capsule surrenali accessorie nel campo dell'epididmio. (Riforma Medica, vol. II, n. 34, 1898).

VIRCHOW, Zur Chemie der Nebennieren. (Archiv. path. anat. u. physiol., 1857, XII, pag. 481).

VIRCHOW, Archiv. für pathol. Anatomie etc., Vol. XII.

VULPIAN, Note sur quelques reaction propres à la substance des capsules surrénales. (Comptes rendus, 1856).

VULPIAN-CLOEZ, Comptes rendus, 1857, Tome 45.

VULPIAN, Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. (Comptes rendus de l'Accad. des sciences, 29 sept. 1856, pag. 6635).

ZULZER G., Zur Frage des Nebennierendiabetes. (Munch. Berlin. Klin. Wochenschrift, 2 december 1901, pag. 1209).

ZELLWEGER, Untersuchungen über die Nebennieren. Dissert. Bern., 1858.

[Dall'Istituto d'Igiene dell'Università di Siena
diretto dal Prof. Achille Sclavo].

DI UNA EPIZOOZIA MANIFESTATASI FRA I GATTI E DOVUTA AD UNO SPECIALE BATTERIO.

Ricerche del Dott. NELLO MORI, Medico veterinario.

Nella scorsa estate venni a sapere che in Siena erano morti, in poco tempo, parecchi gatti, con un particolare quadro sintomatico.

Sospettando che si trattasse di una infezione in forma epizootica, pregai diverse persone che mi procurassero qualche animale affetto da questa malattia, od almeno morto, per poterlo studiare da vicino.

Ma, per quanto mi fossi raccomandato, non mi riuscì d'avere che un solo gatto, di circa tre mesi, e quello moribondo; di parecchi altri potei soltanto essere informato sulla storia clinica che, d'altronde, era eguale a quella dell'animale, che ebbi l'opportunità di studiare.

Di questo animale mi fu riferito quanto segue:

Anamnesi. — Il proprietario si accorse della malattia 15 giorni prima che consegnasse a me il gatto. L'animale, che fino allora non aveva dato alcun sintoma morboso, ad un tratto, come spaventato, gli occhi fuori delle orbite, si diede a correre all'impazzata senza direzione ed a compiere movimenti di maneggio, or a destra, or a sinistra. Dopo poco barcollò e cadde a terra in istato di paralisi, emettendo urina. Dopo circa 15′ si rialzò e barcollante ritornò alla cuccia.

Nei giorni susseguenti a quest'attacco, l'animale si mostrò triste e sonnolento, mangiò poco e non fu più di quell'umore gaio e scherze-

vole che accompagna la giovinezza degli animali, come dell'uomo. Al settimo, al dodicesimo ed infine al quattordicesimo giorno dal primo seguirono altri tre accessi in ordine crescente per intensità e per durata; l'ultimo dei quali lasciò l'animale nelle condizioni in cui mi fu portato.

Stato presente. — Adagiato a terra, il gatto si accomoda in decubito sterno-addominale, con gli arti leggermente divaricati, la testa estesa sul collo ed abbandonata. Ha il pelo rabbuffato, gli occhi semichiusi e cisposi, le mucose pallide, bava alla bocca.

Col termotatto si nota marcata ipotermia, specie alle estremità.

Temperatura rettale 37°. Respirazione affannosa, irregolare, costo-addominale.

La palpazione dell'addome fa sentire gl'intestini tesi e ripieni di materiali consistenti, che si stipano specialmente nella porzione del grande colon. Lo sfintere anale è alquanto rilassato ed ha contrazioni inani.

L'animale andò sempre peggiorando, ed io proposi di ucciderlo con l'iniezione di una buona dose di stricnina. La morte sopravvenne dopo circa 15′ durante il primo accesso tetanico, gravissimo, ond'io mi detti subito a praticare l'autopsia, della quale dò qui sotto il risultato.

Reperto anatomo-patologico. — Stato generale molto scadente: quasi assenza di adipe.

Cavità addominale. — Nello scuoiare l'animale, già dall'esterno, per la trasparenza delle pareti addominali nelle regioni inferiori, intravvidi una massa oscura, allungata, che dall'ipocondrio sinistro si protendeva sino alla regione prepubica, quasi a toccare il fondo dell'urociste. Pensai fosse un coagulo sanguigno, ma aperto l'addome vidi invece, con mia sorpresa, che si trattava della milza.

Era, come ho detto, voluminosissima, di color nero-piceo, friabile succolenta ed al taglio dava esito a sangue fluido e nero.

Il fegato, giallastro ed anch'esso facilmente spappolabile, risultò in preda a degenerazione grassa.

Lo stomaco era completamente vuoto.

La prima porzione dell'intestino, non conteneva che poco liquido chiaro.

Il crasso invece era pieno, alla sua origine e per il tratto di circa 10 cm., di muco denso gelatinoso, nel quale non rinvenni altro che cinque o sei proglottidi di una sottilissima tenia cocomerina.

La mucosa di tutto l'apparato digerente era pallida.

I reni, le capsule surrenali, il pancreas, erano macroscopicamente normali.

Cavità toracica. — Polmoni leggermente iniettati, cuore in diastole, sangue fluido e scuro.

Compiuta l'autopsia, feci, in agar solidificato a becco di clarino, delle culture di sangue, di fegato e di milza; ed inoltre alcuni preparati microscopici.

Già 15 ore dopo l'innesto, notai in tutte le culture abbondante sviluppo di colonie, allo stato di purezza, del germe che mi appresto a descrivere. Questo rinvenni pure nei preparati microscopici, sebbene in piccolissimo numero.

Caratteri del germe isolato.

Caratteri morfologici. — Esaminando in goccia pendente le culture giovani del germe, si osservano bastoncini ad estremità arrotondate, riuniti a due, oppure isolati; si notano alcune forme assai corte da ricordare quelle di un cocco.

I bacilli misurano una lunghezza che varia da 0,8–2μ; non mancano nelle culture vecchie forme involutive assai lunghe.

I germi sono molto mobili e si conservano tali, almeno per buona parte, anche nelle vecchie culture.

Compiono movimenti in sito, e di traslazione: in sito si può osservare movimento rotatorio od oscillatorio; i moti di traslazione, rapidi, si possono compiere in linea retta, curva, serpeggiante, a zig-zag, o a spirale.

Ritengo che il bacterio da me isolato non produca spore: e ciò perchè non ne ho mai osservate per quanto io lo abbia coltivato nei più svariati mezzi.

Confermai questa osservazione con l'altra: che le varie culture vengono uccise da temperature non molto elevate di 50°–60°.

Caratteri di colorazione. — Il germe si colora coi comuni colori basici di anilina. Non resiste nè al Gram, nè al Claudius. Coi metodi più raccomandati dagli autori, non sono mai riuscito a colorire le capsule nei preparati allestiti con materiale sia preso dal corpo degli animali inoculati ed uccisi dal germe, che dalle più svariate culture.

Ciglia. — Possiede 6–8 ciglia, lunghe 2–4 volte il corpo del bacillo, marcatamente flessuose, peritriche.

Per la colorazione delle ciglia, dopo aver provato altri me-

todi, ho dato la preferenza a quello di *Pitfield* (1), col quale ottenni preparati addirittura splendidi.

Comportamento rispetto all'aria. — È anaerobio facoltativo.

Temperature di sviluppo. — L'*optimum* di sviluppo è a 30°-37°. A temperatura ambiente di circa 20° cresce bene nelle 48 ore; a 10°-15° si moltiplica stentatamente e solo al quarto o quinto giorno si comincia a scorgere lo sviluppo sull'agar e sulla gelatina.

Assai minore, ma ancora rilevabile in capo a vari giorni, fu lo sviluppo del germe sull'agar, tenuto in ambiente dove la temperatura oscillò da 2° a 10°.

Resistenza al calore. — Con la seguente tecnica ho fatto le prove per determinare la resitenza del germe a varie temperature.

Presi un becker grande ed alto, che riempii d'acqua comune per 3/4 circa e collocai sopra una reticella di ferro, sotto alla quale accesi un becco di Bunsen. Nell'acqua del becker affondai una provetta di grosso diametro, sterilizzata e ripiena di acqua pure sterilizzata.

---

(1) Questo metodo quale io lo appresi da un lavoro di VOGEL, *Die Seuche unter den Agoni des Lago di Lugano*. (Zeitsch. f. Hyg., 1903, 44 Bd., pag. 281) è di esecuzione molto semplice.

Con esso si fa uso del seguente liquido colorante:

Soluzione satura d'allume........	cm³	10
Soluzione alcoolica satura violetto genziana..................	»	2
a cui si aggiungano di soluzione acquosa al 10 % acido tannico	»	10

Secondo l'indicazione dell'autore, si prepara anzitutto una emulsione tenue di bacteri, portando un'ansa di cultura giovane su agar, in un vetrino da orologio contenente acqua di condutture. Di questa emulsione si porta poi un'ansa ad asciugarsi su vetrini nuovi e ben puliti con acido solforico addizionato di bicromato, poi con acqua ed alcool. Il vetrino viene messo su di una reticella col materiale essiccato, ma non fissato alla lampada, rivolto all'in su. Si porta poscia su di esso qualche goccia del liquido colorante che si fa scaldare fino a leggero sviluppo di vapore.

Si lava poi il preparato e si esamina. Così facendo i risultati sono incerti e sempre il preparato contiene moltissimi precipitati.

Io invece modificai il metodo riempiendo quasi di liquido colorante un vetro da orologio ed immergendo poscia il preparato nel bagno, che scaldavo con piccolissima fiamma per circa 10', evitando l'addensarsi del liquido alla superficie sotto forma di pellicola. I vetrini lavati cautamente ma abbondantemente in acqua, furono da me montati in balsamo.

Ne ebbi preparati bellissimi, che si conservano tali da vari mesi, con il batterio da me isolato e con i seguenti altri: bacillo del tifo, *bacterium coli*, vibrione del colera, *proteus vulgaris*, bacillo piocianeo.

Sospesi due termometri, l'uno nell'acqua del becker e l'altro in quella della provetta; questo secondo termometro era stato prima sterilizzato con acido cloridrico concentrato e poi lavato abbondantemente con acqua sterilizzata.

Con un po'di cura, manovrando il rubinetto della lampada *Bunsen*, si porta al punto voluto la temperatura dell'acqua contenuta nella provetta, in cui si cimenta la resistenza dei germi.

Questi germi, ottenuti sempre con una cultura in brodo *Loeffler* di 48 ore, venivano aspirati in pipettine di vetro, munite di cotone ad un estremo e tirate alla lampada, dalla parte opposta, in un tubicino a lume capillare ed a pareti sottilissime.

Si ebbe cura di introdurre in queste parti capillari colonne di emulsioni sempre presso a poco uguali.

La chiusura dell'estremo affilato del tubo si faceva dopo avere aspirato leggermente il liquido in modo da allontanarlo dal punto che doveva essere fuso alla fiamma.

Questi piccoli apparecchi s'immergevano nell'acqua portata ad una certa temperatura e vi si mantenevano pel tempo che si credeva opportuno; quindi, estratti, se ne rompeva la punta con forbici sterilizzate alla fiamma, e si faceva cadere il contenuto in provette di brodo, soffiando dall'estremo protetto da ovatta.

Dalla tavola che segue si vede che il germe è assai poco resistente alle temperature, anche mediocremente elevate.

Adopero il segno + per indicare che il germe ha resistito a quella data temperatura; il segno — per indicare che esso è stato ucciso.

Tempo	45°			50°			55°		
	Iª esperienza	IIª esperienza	IIIª esperienza	Iª esperienza	IIª esperienza	IIIª esperienza	Iª esperienza	IIª esperienza	IIIª esperienza
5′	+	+	+	+	—	—	—	—	—
15′	+	+	+	—	—	—	—	—	—
30′	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Per accertarmi se in culture più vecchie, ed ottenute in diversi mezzi nutritivi, esistevano spore, ho istituito, con la suaccennata tecnica, prove a 60° ed ho sempre ottenuto la morte dei germi. Trattandosi di culture su mezzi solidi, ho emulsionato la patina in acqua distillata e sterilizzata.

Resistenza all' essiccamento. — Volendo ricercare quanto tempo fosse il germe capace di vivere allo stato di essiccamento, allestii delle culture in brodo che tenni in termostato per 48 ore.

Agitai poscia fortemente il contenuto delle provette per suddividere gli aggregati bacterici.

Non contento però di tale divisione, filtrai la cultura attraverso a carta bibula sterilizzata, seguendo il suggerimento del prof. *D. Ottolenghi* che da tempo si serve di questo metodo per le emulsioni del bacillo del carbonchio. Il filtrato appariva abbastanza omogeneo ed infatti, microscopicamente, i batteri erano per buona parte isolati, od uniti in gruppi di pochi elementi.

Memore della constatazione fatta da *Kitasato* (1) che la resistenza dei germi dipende anche in parte dalla natura del materiale sul quale vengono essiccati, mi servii per le mie prove: di fili di platino e di fili sottili di vetro, foggiati a cavalierini di *Simonetta* (2), inoltre di pezzetti di carta bibula e di fili di seta.

Immersi anzitutto questi materiali nel filtrato e li portai ad asciugarsi al buio in un grande essicoatore ad acido solforico.

Il germe si mostrò molto resistente all'essiccamento, giacchè ebbi sviluppo, dopo 45 giorni, da tutte le culture in brodo in cui avevo introdotto i germi essiccati sui diversi materiali.

Prove di confronto, fatte con un ceppo di *bacillus coli*, mi dimostrarono che già dopo 35 giorni questo germe era morto

(1) KITASATO, *Die Wiederstandsfähigkeit der Cholerabakterien gegen Eintrocknen und Hitze.* (Zeitschrift für Hygiene, 1888).

(2) SIMONETTA, *Intorno alla tecnica per investigare il potere germicida dei fluidi coi germi che resistono all'essiccamento.* (Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica, Anno IX, n. 1, 1898).

in seguito all'essiccamento sui fili di platino; mentre ancora era vivo sopra al vetro, alla carta bibula ed alla seta, dopo 45 giorni.

Caratteri culturali.

Brodo di Loeffler. — In questo mezzo nutritivo tenuto in termostato a 30°-37° si ha, dopo circa 6 ore (e talvolta anche dopo 4) intorbidamento uniforme. Si osserva costantemente, dopo qualche tempo, alla superficie del liquido, una pellicola, che si va facendo spessa e secca, e che facilmente si divide in frammenti i quali precipitano a fondo; allora ben presto tale pellicola viene sostituita da un'altra di nuova formazione, che si comporta ugualmente: cosicchè, dopo qualche tempo, si raduna in fondo al tubo un abbondante precipitato pellicolare.

Il mezzo presenta sempre reazione alcalina e tramanda, nelle vecchie culture, un leggerissimo odore sgradevole, non ben definibile.

Gelatina. — Il germe non fluidifica la gelatina. A temperatura ambiente di circa 20°-22° si ha, nelle piastre, sviluppo, dentro le 48 ore, di colonie giallastre con riflesso turchino, perfettamente discoidi, a netto contorno e del diametro al massimo di 1 mm.

Nel campo microscopico, appaiono finamente granulose e presentano una parte centrale più densa, che va sfumando eccentricamente. Nelle vecchie culture la parte centrale sembra addirittura un nucleo, che, fuochettando risulta costituito da una sporgenza convessa; la circonda un alone a trasparenza vitrea, cosparso di granuli grossi, scuri.

Quando due colonie si trovano molto vicine fra loro, non confluiscono, ma si appiattiscono nel punto in cui si guardano, assumendo la forma di un rene.

Infiggendo in tubi di gelatina l'ago carico di materiale, si ha sviluppo di piccolissime colonie isolate, rotondeggianti, bianco-giallastre.

Alla superficie si ha formazione di una specie di capoc-

chia di chiodo, che lentamente si allarga, senza raggiungere le pareti del tubo.

Strisciando l'ago infetto sulla gelatina, consolidata nelle capsule di *Petri*, appare un nastrino lucido giallastro, lungo il percorso dell'ago.

Agar. — Il germe, coltivato per istrisciamento su questo mezzo nutritivo, forma una patina grigia, bluastra per trasparenza, a margini sinuosi e netti. Infiggendo l'ago carico di germi, si ha abbondante sviluppo lungo la linea di infissione; alla superficie si forma una patina umida dapprima, poi secca ed opaca che, dopo aver raggiunto le pareti del tubo, si fa pieghettata.

Nelle culture a piatto in agar si hanno colonie di varia forma e grandezza. Specialmente caratteristiche sono alcune a contorno elittico con alcune propaggini laterali (1-2-3) a mo' di orecchiette.

Siero solidificato a becco di clarino. — Nelle 48 ore si ha sviluppo di una patina grigiastra estesa, a margini sinuosi, di color giallastro per trasparenza.

Patata. — Si origina su questo mezzo una patina spessa, succosa, grigio-giallastra; talvolta la patina è sbiadita, confondentesi quasi col colore della patata, e ricordando in ciò quella del bacillo del tifo.

Caratteri biochimici.

Azione sulle materie azotate.

Peptone. Ricerca dell'indolo. — Ho ricercato l'indolo col metodo di *Kitasato* e con quello di *Crisafulli*, nelle culture in brodo od in acqua peptonizzata all' 1·5 %, dopo 1-15 giorni di permanenza in termostato a 35°-37°.

In nessun caso questo germe dette la reazione dell'indolo.

Albume cotto — Ho assodato delle uova freschissime, ne ho tolto l'albume e, ridottolo in cubetti a spigoli ed angoli nettamente tagliati, ho immerso questi in brodo od in acqua peptonizzata all' 1 %. Nell'uno e nell'altro caso non si è os-

servato, nemmeno dopo 10 giorni, l'attaccamento dell'albume per opera dei prodotti del bacterio.

Nitrati — Il *Grimbert* (¹), studiando l'azione denitrificante dei germi, già nota per le ricerche di molti sperimentatori, divise tali germi in due categorie: quella dei denitrificanti diretti e quella degli indiretti.

Chiamò denitrificanti diretti quelli che sono capaci di sviluppare azoto dai nitrati in acqua peptonizzata; riservando la denominazione di denitrificanti indiretti a quei germi, che danno sviluppo d'azoto soltanto in presenza dei principî ammidici del brodo.

Ho adunque preparato per questo studio due mezzi nutritivi secondo la ricetta del *Grimbert* e cioè:

1°	Nitrato potassico puro........	1
	Peptone....................	1
	Acqua stillata	100
2°	Nitrato potassico puro........	1
	Brodo di *Loeffler*	100

Nelle provette contenenti questi liquidi culturali ho introdotto, come dirò meglio più innanzi, una fialetta (²) di vetro capovolta, troncata al collo, e ripiena esattamente del corrispondente liquido, allo scopo di raccogliere in questa il gas, se si fosse sviluppato dalla scomposizione del nitrato.

Dopo ripetute prove, ho potuto accertarmi che il bacterio da me isolato dà luogo a fermentazione soltanto in brodo di *Loeffler* con nitrato: sarebbe quindi da classificarsi fra i germi denitrificanti indiretti.

Ho voluto poi ricercare se il nitrato fosse stato ridotto in nitrito: all'uopo mi son servito del reattivo di *Griess*, che si compone di due soluzioni:

Soluzione A. —	Cloridrato di naftilamina..	gr.	0,20
	Acido cloridrico..........	cm^3	1
	Acqua stillata..........	cm^3	100

(¹) GRIMBERT, *Diagnostic des bactéries par leurs fonctions bio-chimiques.* (Thèse pour le doctorat en médecine. Paris, mars 1908).

(²) Queste fialette servono meglio dei tubi che *Vogel* (Vedi loco citato) adoperò per studiare le proprietà gasogene dei germi.

Soluzione B. — Acido solfanilico.......... gr. 1
Acqua stillata. .... cm^3 100

Aggiunsi alla cultura 1 cm^3 della soluzione *A* ed 1 cm^3 della soluzione *B.*

Le culture nei due mezzi contenenti nitrati, che ho così saggiate, assunsero sempre una colorazione rossa intensa, indizio di presenza di nitriti.

Naturalmente ebbi cura di fare le prove di controllo col mezzo nutritivo non infettato.

Azione su composti di carbonio non azotati.

Per studiare l'azione dei microrganismi sugli idrati di carbonio, *Grimbert* (1) si servì del seguente mezzo nutritivo:

Idrato di carbonio puro.....	gr.	2
Peptone	gr.	0,50
Acqua stillata......	gr.	100

Per prepararlo si fa bollire il tutto in capsula di porcellana: dopo soluzione si aggiunge piccola quantità di carbonato di calce puro, esente da carbonato di soda, e si mantiene l'ebullizione per 5 minuti. Si filtra e ci si assicura per mezzo di tintura di tornasole che il liquido abbia reazione neutra.

Si ripartisce la soluzione in tubi da saggio e si sterilizza a 110° per 15'.

Dopo raffreddamento si aggiunge ad ogni tubo $^1/_2$–1 cm^3 di tintura di tornasole (preparata secondo *Tiemann*) primieramente sterilizzata.

È questo il mezzo nutritivo che ho messo a prova appena ebbi letto il lavoro di *Grimbert.* Nelle ricerche antecedenti avevo invece adoperato il seguente:

Idrato di carbonio.........	gr.	1
Peptone *Witte*	gr.	1
Acqua stillata	gr.	100

(1) V. loco citato.

Ho pensato di combinare il metodo già ricordato di *Vogel* per lo studio delle proprietà gasogene dei germi, con l'uso del mezzo nutritivo del *Grimbert* colorato con tornasole; giacchè non sempre con la formazione di sostanze acide si ha sviluppo di gas.

Introdussi pertanto nelle provette contenenti i liquidi culturali, avanti della sterilizzazione, delle fiale della capacità di circa 5 cm^3 e di diametro poco inferiore a quello del tubo da saggio, troncate al collo e capovolte. Queste galleggiano alla superficie del liquido, ma dopo che siano state assoggettate alla temperatura di sterilizzazione, nell'autoclave a 110°, nel raffreddarsi si riempiono completamente; tantochè poco liquido resta al di fuori. Questo serve per poter infettare il mezzo con l'ago di platino.

Adunque, per giudicare se nel mezzo, che per primo adoperai, il bacterio avesse attaccato l'idrato di carbonio, mi basavo sulla raccolta di gas nella campanina e sulla prova della reazione del mezzo fatta con cartine di tornasole; più agevole riusciva rilevare l'azione del germe, adoperando il liquido del *Grimbert*, nel quale avevo immerso le fialette, giacchè si potevano osservare insieme lo sviluppo di gas e l'arrossamento del liquido.

Gli idrati di carbonio che ho sottoposto all'attività del germe in parola sono:

degli esosi: il glucosio;

degli esobiosi: il saccarosio, il maltosio ed il lattosio;

dei pentosi: la destrina e gli amidi di riso e di patata.

Le stesse ricerche furono istituite su due alcoli poliatomici, tanto vicini per costituzione agli idrati di carbonio, cioè sulla glicerina e sulla mannite.

Glicerina. — In numerose prove ho potuto accertarmi che la glicerina non viene attaccata dal mio germe, anche se si prolunghi la permanenza delle culture in termostato a 37° per molti giorni di seguito.

Infatti il mezzo resta colorato in violetto e non si ha raccolta di gas nella fialetta.

Mannite. — La mannite viene scomposta assai facilmente

e già dopo 24 ore si ha arrossamento del liquido ed abbondante raccolta di gas.

Glucosio. — Il glucosio ed il lattosio sono gli idrati di carbonio che ho studiati con maggiori particolari, essendomi occupato non solo della loro scomposizione, ma ben anche dell' influenza sul germe dei prodotti originatisi nei mezzi di cultura addizionati di questi due idrati di carbonio.

Il glucosio viene facilmente attaccato nelle 24 ore con produzione di gas e di acidi.

Il germe coltivato in brodo glucosato al 2 °/₀, non sopravvive che pochi giorni all'acidità sviluppatasi; tantochè, se al 7°-8° giorno si trasporta un'ansa di cultura in un tubo di brodo vergine, questo rimane sterile.

Saccarosio. — Esso non dà luogo nè a formazione di acidi nè di gas nel mezzo di cultura del microrganismo da me isolato.

Inversione del saccarosio. — La inversione del saccarosio per opera dei germi è stata studiata in special modo dallo *Sclavo* [1], poi da *Fermi* [2] e quindi da *Fermi* e *Montesano* [3].

Sclavo si servì dell'inversione come mezzo diagnostico differenziale fra gli spirilli colerigeni.

Egli notò che nei brodi zuccherati, sviluppandosi acidità, questa impediva la reazione dello zucchero invertito; perciò cercò di neutralizzare questa acidità servendosi di due vie: o rendendo prima i brodi fortemente alcalini o aggiungendo ai brodi stessi sostanze più o meno insolubili, (carbonato di calce od ossido di magnesia) capaci di neutralizzare gli acidi man mano che si formavano. Queste culture egli filtrava su carta per separare il carbonato di calcio o l'ossido di magnesio, e sul filtrato ricercava lo zucchero invertito col reattivo di *Nyländer.*

---

[1] Sclavo, *Di alcune nuove proprietà dello spirillo colerigeno di Koch e degli spirilli affini di Metschnikoff, di Finkler e di Deneke.* (Rivista d'Igiene e Sanità Pubblica, n. 18, 16 settembre 1892). — *Di alcune differenze esistenti fra gli spirilli del colera isolati in diverse epidemie.* (Soc. I. S. P , 1892, pag. 545-558).

[2] Fermi, *Sul potere diastasico ed inversivo dei bacteri.* (Annali Istit. Ig. Sper. R. Università di Roma, Volume II, Nuova serie fasc. II, pag. 117).

[3] Fermi e Montesano. — Centralbl. f Bat., II Abth., Bd. 1, 1895, pag. 482 e seg.

Il *Fermi*, studiando lo stesso potere su 62 specie microbiche, trovò che soli il bacillo megaterio ed il bacillo di *Kiel* invertivano il saccarosio; ma egli trascurò l'azione inibitrice dell'acidità sviluppatasi nei brodi culturali, a cui lo *Sclavo* aveva invece dato molta importanza per la reazione.

Io ho adoperato per il bacterio in parola la tecnica usata dallo *Sclavo*. Allestito del brodo di bue senza peptone, vi ho aggiunto al momento di distribuirlo il 2 °/₀ di saccarosio purissimo senza altro, (giacchè come ho detto sopra il mezzo saccarato non viene acidificato per opera del bacterio), ed ho sterilizzato a 120° per 15'. Seminato il mezzo, ho poi ricercato ogni giorno lo zucchero invertito, aggiungendo 1 cm^3 di reattivo di *Nyländer* a circa 10 cm^3 di cultura e sottoponendo la parte alta della colonna liquida all'ebullizione sulla fiamma di un becco di *Bunsen*.

Data la presenza di zucchero invertito, si manifesta dapprima colorazione gialla, che, prolungando l'azione del calore, si fa quasi nera; questa colorazione, operando nel modo suddetto si rileva facilmente per il confronto che si può fare colla colonna inferiore del brodo, non scaldata.

Nemmeno dopo 10 giorni ho potuto notare nelle culture del mio bacterio la presenza dello zucchero invertito.

Maltosio. — I tubi d'assaggio contenenti il mezzo maltosato si arrossano presto ed in essi si nota sviluppo di gas.

Lattosio. — Nell'acqua peptonizzata all' 1 °/₀, contenente l' 1 °/₀ di lattosio, non si ha mai nè produzione di gas, nè inacidimento del mezzo di cultura.

Nel substrato nutritivo, preparato secondo la ricetta del *Grimbert* (lattosio 2 °/₀, peptone 0,50 °/₀), si ha invece pronto sviluppo di gas e di acidità.

Nelle culture in brodo di *Loeffler* al 2 °/₀ di lattosio, non si ha inacidimento nè sviluppo di gas. Dopo 2 mesi esaminata una goccia pendente della cultura, si osservano alcuni germi ancora molto mobili ed altri agglutinati; inoltre, trasportando un'ansa di questo materiale in brodo vergine, si ha pronto ed abbondante sviluppo.

Mi sembra poi degno di nota il fatto che le culture di

questo germe, in brodo lattosato al 2 °/₀, in capo a pochi giorni (3-7) assumono una tinta *giallo-arancione* caratteristica, che si mantiene inalterata anche dopo 3 mesi.

Come vediamo, il germe si comporta in modo differente nei tre mezzi nutritivi lattosati in cui l'ho coltivato; e ciò da che cosa dipende?

Mettendo in rapporto questo diverso modo d'azione colla composizione dei tre terreni di cultura, sembrami si possa trovare una spiegazione attendibile dei fenomeni rilevati.

La fermentazione avviene soltanto laddove il peptone è in piccola quantità, in confronto dell' idrato di carbonio (peptone 0,50 °/₀-lattosio 2 °/₀); mentre il germe resta inattivo quando cresca in un terreno dove peptone e lattosio si trovino in uguale quantità (peptone 1 °/₀-lattosio 1 °/₀) o quando l'idrato di carbonio venga disciolto in brodo di *Loeffler*.

Per la qual cosa sarei propenso ad ammettere che il microbio preferisca l'alimento azotato, ma che, trovandosi in un terreno dove questo faccia difetto, si adatti a nutrirsi anche dell'elemento idrocarbonato.

Destrina. — Per la destrina ho osservato lo stesso comportamento che per il lattosio; e cioè si ha attacco dell'idrato di carbonio solo nel substrato nutritivo contenente 0,50 °/₀ di peptone e 2 °/₀ di destrina.

Amido. — Tanto l'amido di riso che quello di patata non viene attaccato dal germe da me studiato.

Riassumendo: il germe in parola fa fermentare la mannite, il glucosio, ed il maltosio, e sotto certe condizioni anche il lattosio e la destrina; è senza azione invece sulla glicerina, sul saccarosio e sugli amidi di riso e di patata, e sotto certe condizioni, anche sul lattosio e sulla destrina.

Azione sul rosso neutro.

È noto come alcuni microbî siano capaci di decolorare il rosso neutro e come altri non esercitino alcuna azione su questa sostanza.

Su tale proprietà si è basato un mezzo differenziale di diagnosi fra coli e tifo, il quale dà in realtà buoni servigi nella pratica.

A. Wolff (1) indica a tale scopo di procedere così: si aggiungono ad una cultura in agar semplice o zuccherato una o due gocce di una soluzione di rosso-neutro all'1-2 $^{\circ}/_{\circ}$; quindi si versa un po' di gelatina o di agar sulla cultura per metterla al coperto dall'ossigeno dell'aria. Se il germe che si studia ha azione su questa sostanza, in 24-48 ore al massimo si osserva che la cultura ha assunto un color giallo-fluorescente caratteristico.

Per la pratica che ho fatto di questo mezzo diagnostico, sono in grado di dire che esso corrisponde bene allo scopo. Però col procedimento indicato da *Wolff* si ha talora una decolorazione meno pronta ed incompleta per il fatto che, trattandosi di bacteri che producono gas, come il bacillus coli, (specialmente in mezzo zuccherato) viene facilmente squarciato l'agar o scollato alle pareti del tubo e di lì sfugge il gas dalla cultura e l'aria penetra a suo agio a contatto del rosso-neutro, impedendo in parte la sua decolorazione.

Pronta e completa io l'ho ottenuta operando in questo modo: fatto fondere un tubo d'agar, aggiungevo 1-2 goccie di rosso-neutro al 2 $^{\circ}/_{\circ}$, precedentemente sterilizzato; lasciato raffreddare l'agar, lo infettavo per infissione. Ciò fatto non mi restava che aggiungere 2-3 cm^3 di olio di paraffina sterile, allo scopo di escludere il rosso-neutro dal contatto dell'aria. In tal modo, producendosi gas, questo squarcia sì l'agar, ma la fessura che si forma viene tosto ricoperta dall'olio di paraffina ed il gas sfugge facilmente a bolle attraverso a questo.

Anche migliori risultati ho ottenuto colorando con rosso-neutro il brodo di *Loeffler*, infettandolo indi col germe e versandovi infine dell'olio di paraffina.

Con tali modificazioni ho potuto facilmente differenziare

(1) A. Wolff, *Die Differentialdiagnose des Typhusbacillus von Bakterium coli, auf Grund der Säurebildung.* (Centralbl. f. Bakter. I, Origin. t. XXXIII, n. 8, 4 avril 1903, pag. 645-647).

il bacillus coli dall' *Eberth* dopo poche ore dall' innesto dei tubi d'assaggio.

Riguardo al bacterio di cui mi occupo, debbo dire che esso decolora completamente il rosso neutro nelle 24 ore.

Azione sull' acqua ossigenata.

Il prof. *Sclavo* comunicava in quest' anno a nome del dott. *Giusti* [1] all' Accademia dei Fisiocritici di Siena, i risultati di alcune esperienze, ch' egli sta continuando, sulla scomposizione dell' acqua ossigenata per l'azione di varie sostanze alimentari, di vari tessuti animali e vegetali, di vari escreti e secreti dell' organismo animale e per opera dei microrganismi.

L' autore ha osservato che, se si aggiungono 1–2 gocce di acqua ossigenata di *Merck* al 30 °/₀, a circa 5 cm³ di cultura in brodo della maggior parte dei microrganismi, si può osservare pronta o tarda scomposizione di essa, caratterizzata da abbondante o scarso sviluppo di gas, che si raccoglie alla superficie del liquido in forma di schiuma.

Come si comprende facilmente, questa reazione può costituire un mezzo preziosissimo di diagnosi bacteriologica, tenendo conto che alcuni germi, come quello della morva, lo streptococco e i vibrioni colerigeni, non scompongono affatto, o in modo appena appena apprezzabile, l' acqua ossigenata.

Ho istituito ricerche di tal genere anche sul microbio da me isolato; ed eccone i risultati:

Se si aggiungono 1–2 gocce di acqua ossigenata ad una cultura in brodo, sia recente che vecchia, si ha subito, o poco dopo sviluppo di ossigeno che si raccoglie in bollicine alla superficie del liquido, talvolta in grande quantità.

I filtrati di culture in brodo di 7 giorni scompongono sempre, sebbene con un po' di ritardo, l' acqua ossigenata.

Questo potere si mantiene inalterato nei filtrati assoggettati per 30′ a 70°; più lentamente e dopo quasi un'ora si ha sviluppo d' ossigeno nei filtrati tenuti per 30′ a 120°.

---

[1] G. Giusti, *Sulla scomposizione dell'acqua ossigenata*. (Atti R. Acc. Fisiocritici di Siena, Serie IV, Vol. XV).

Ricerca del proteinocromo o triptofane.

Da non molto tempo si è proposta da *Erdmann* e *Winternitz* (1) una nuova reazione, utilizzabile per la diagnosi differenziale di alcuni bacteri: voglio dire la reazione del triptofane o proteinocromo.

Secondo gli autori si ricerca tale corpo, che si riscontrerebbe più o meno prontamente nelle culture di certi microrganismi in brodo peptonizzato al 5 %, acidificando leggermente con acido acetico ed aggiungendo goccia a goccia, agitando il tubo, acqua satura di cloro, di fresco preparata. Se vi sono presenti quantità riconoscibili di proteinocromo, bastano già alcune gocce di acqua di cloro per avere una manifesta colorazione rossa.

Con tale procedimento ho ricercato più volte il proteinocromo nelle culture, sia giovani che vecchie, di bacillo del tifo, di bacterium coli e del mio bacterio, avendone risultati incostanti, sia aggiungendo piccole quantità d'acqua di cloro, che quantità rilevanti; così ho notato talvolta la reazione nelle culture di coli; mentre tal'altra questa è mancata nelle culture di tifo.

Posso poi dire che, di regola, per avere la colorazione rossa è meglio aggiungere di colpo una notevole quantità di acqua di cloro.

Reazione più netta e più costante ottenni prendendo la precauzione di far scorrere sulle pareti della provetta, senza scuoterla menomamente, l'acqua di cloro, nella quantità di circa 2 cm^3; questa allora galleggia alla superficie del liquido culturale e nel punto di separazione, si osserva, se vi è presenza di triptofane, un alone rosso-violetto sottile, ma bene evidente.

In questo modo ho potuto notare che il mio bacterio già dopo 24 ore dà la reazione del proteinocromo: questa si manifesta prontamente ed evidentissima nelle culture di qualche giorno.

---

(1) ERDMANN und WINTERNITZ, *Ueber des Proteinochrom, eine Klinisch und bakteriologisch bisher nicht verwertete Farbenreaktion*. (Münchener Medizinische Wochenschrift, 1903, pag. 982).

Così operando, le culture di bacillo del tifo dànno assai frequente la reazione colorante, che non ho ottenuto mai dalle culture di vari esemplari di *bacillus coli*.

Inoculazioni agli animali.

Il bacillo da me isolato si mostrò molto virulento per tutti gli animali che ho avuto modo d'inoculare e cioè per: la *cavia*, il *coniglio*, il *colombo*, il *topo bianco*, il *gatto*, il *riccio*.

Cavia. — L'inoculazione sotto cute di 1 cm^3 di cultura in brodo di 24 ore uccide la cavia in 18–20 ore; $^1/_2$ cm^3 l'uccide in 28-48.

Poco tempo dopo l'innesto, si nota al punto d'introduzione dei germi, edema notevole ed esteso, circondato da un anello di maggiore consistenza; l'animale rifiuta il cibo e si rincantuccia.

Più tardi arruffa il pelo, ha movimenti oscillatori e dal sacco congiuntivale scola catarro siero–mucoso, o purulento.

Reperto anatomo-patologico. — Pelle facilmente lacerabile in corrispondenza dell'edema: essudato siero–gelatinoso con chiazze emorragiche cosparse per tutto il corpo e specialmente in corrispondenza delle ghiandole inguinali ed ascellari. Muscoli pallidi e friabili.

L'intestino è cosparso qua e là di ecchimosi sottosierose: il tenue è quasi sempre privo di feci, mentre contiene gas o liquido quasi incoloro.

Il crasso d'ordinario è ripieno, specialmente nella porzione del grosso colon, di materie fecali stipate ed in parte di muco; qualche volta invece, completamente vuoto di feci, contiene muco spumoso. Non si hanno lesioni apparenti della mucosa intestinale, che è pallida.

Il fegato e la milza sono ingranditi, di colore scuro e talvolta cosparsi di punti emorragici.

Il rene non presenta mai lesioni macroscopicamente visibili; le ghiandole surrenali invece si riscontrano ora pressochè normali, ora poco o molto arrossate.

Nella vescica urinaria si nota talvolta la presenza di muco denso e bianco.

Il polmone è leggermente arrossato; al taglio dà esito a sangue fluido.

Il cuore si trova in diastole e contiene anch'esso sangue incoagulato e scuro.

Sia nella cavia, che negli altri animali sottoposti all'esperimento, si riscontrano pochi bacilli nel sangue; in maggior numero nella milza, nel fegato, negli altri organi (polmone, mammelle, testicolo), nei prodotti di secrezione ed escrezione (bile, urina) e d'essudazione (edema).

Coniglio. — 1 cm^3 di cultura in brodo di 24 ore uccide il coniglio in circa 3 giorni.

L'animale ben presto rifiuta il cibo, presenta edema, catarro congiuntivale, diarrea spumosa e presso alla morte ipotermia notevole.

Alla necroscopia si riscontrano tutte le lesioni anatomiche che si osservano nella cavia.

Nel retto e nel colon catarro giallastro, spumoso.

Colombo. — Un colombo iniettato sotto cute nella coscia con $^1/_3$ di cm^3 di cultura in brodo di 24 ore, morì dopo 6 giorni.

Alla necroscopia si notarono presso a poco le stesse lesioni cui abbiamo accennato sopra.

Topo bianco. — Una goccia di cultura in brodo di 24 ore uccide il topo bianco in circa 48 ore. Lo stesso reperto anatomo-patologico.

Gatto. — L'iniezione sottocute di $^1/_3$ di cm^3 di cultura in brodo di 24 ore, uccide il gatto in 10-15 giorni.

La malattia esordisce nelle 24 ore con elevazione termica di 2°, che si mantiene costante fino al settimo giorno. Da questo momento la temperatura declina fino a tornare normale al decimo giorno, e quindi diminuisce fino alla morte. Nell'agonia si ha ipotermia di circa 1°.

Durante il 1° periodo l'animale mangia con discreto appetito; ma è fortemente stiptico. Ritirando il termometro dal retto si scorge imbrattato di muco denso e fetente. Presenta

edema notevole, esteso, caldo, dolente, non circondato come negli altri animali da un cerchio più duro; si ha però ispessimento della pelle nella parte più declive dell'edema. Questi sintomi, a cui si aggiungono l'abbattimento e l'anoressia, si accentuano durante il 2° periodo fino alla morte.

Alla necroscopia: edema esteso, con abbondante essudato siero-emorragico; pelle molto ispessita e dura, in corrispondenza dell'edema, contenente nel suo spessore cavità comunicanti fra loro, che rinserrano essudato siero-emorragico. I muscoli sono sbiaditi e friabili.

Nella cavità addominale: milza notevolmente ipertrofica, estendentesi fino alla regione prepubica; fegato ingrossato con punti emorragici; rene e ghiandole surrenali quasi normali.

Il crasso, specialmente nella porzione del grosso colon, contiene feci color cioccolata che si stipano fin quasi al retto; la mucosa è pallida. Il retto contiene muco.

Cavità toracica: polmoni leggermente arrossati. Cuore in diastole: aperto dà esito a sangue molto fluido e sbiadito.

Un gatto, cui fu somministrato per la via digerente 1 cm^3 di cultura in brodo di 24 ore, presentò dal secondo al sesto giorno elevazione termica di circa 1° e diarrea abbondante di materiali nerastri: l'appetito era conservato e quasi esagerato.

In seguito sopraggiunse stitichezza, la temperatura ridiscese gradatamente fino alla morte, la quale avvenne dopo 17 giorni.

Alla necroscopia, non si riscontrarono fatti degni di nota, altro che nell'intestino che presentava le alterazioni ricordate a proposito dell'altro gatto; inoltre non si rintracciarono negli organi e nel sangue i bacilli specifici.

Riccio. — 1 cm^3 di cultura in brodo di 24 ore, sottocute, uccise un riccio giovane di 420 gr. in 36 ore circa.

Alla necroscopia: essudato emorragico che dal punto d'innesto si estende alle altre parti dell'addome.

Gl'intestini colle solite alterazioni anatomiche; milza ipertrofica con chiazze emorragiche; fegato e rene scuri; capsule surrenali molto arrossate.

In tutti gli organi esistevano bacilli.

Immunizzazione.

Allo scopo di prepararmi un siero specifico per i fenomeni d'agglutinazione che intendevo intraprendere, mi detti ad immunizzare due grossi conigli come segue:

Coniglio n. 1. — Peso iniziale.... gr. 1900.
» *n. 2.* — Peso iniziale.... gr. 1750.

1° giorno. — Inietto ipodermicamente ai due conigli 1 cm³ di cultura di 24 ore in brodo, scaldata per 20′ a 60° C.

4° giorno. — 1 cm³ di cultura di 24 ore in brodo scaldata per 20′ a 60° C.

9° giorno. — 1 cm³ di cultura in brodo glucosato di 15 giorni prima, in cui i bacilli son morti da qualche tempo per l'acidità sviluppatasi nel mezzo nutritivo.

Coniglio n. 1. — Peso........... gr. 1850.
» *n. 2.* — Peso........... gr. 1760.

24° giorno. — Ad ognuno 1 cm³ di cultura in brodo lattosato di 24 giorni, assoggettata prima a 60° per 20′.

Coniglio n. 1. — Peso.. .... gr. 1801.
» *n. 2.* — Peso .... gr. 1700.

28° giorno. — 2 cm³ di cultura in brodo di 10 giorni scaldata a 60° per 20′.

Coniglio n. 1. — Peso........... gr. 1999.
» *n. 2.* — Peso.. ..... gr. 1800.

Quattro giorni dopo l'ultima iniezione ho trovato il coniglio N. 2 in decubito laterale, con respiro affannoso costo-addominale ed affrettato.

Il N. 1 è un po' abbattuto, ha leggera congiuntivite catarrale e sbruffa di tanto in tanto.

Ho fatto subito un salasso al N. 2, con tutte le norme dell'asepsi, dalla carotide destra, dalla quale ho estratto quanto più sangue potevo, per raccogliere poi il siero.

Indi, morto l'animale dissanguato, ho proceduto prontamente alla necroscopia.

Cavità addominale: essudato peritoneale sieroso abbondante, coprostasi specialmente nel grosso colon, chiazze ecchi-

motiche sottosierose. Stomaco teso da gas e nient'altro di anormale.

Da preparati microscopici e da culture in agar a becco di clarino, tanto il sangue che l'essudato peritoneale, il fegato e la milza, risultano sterili.

Il settimo giorno dopo l'ultima iniezione, ho trovato al mattino morto il N. 1; aveva le palpebre incollate da catarro abbondante siero-mucoso.

Alla necroscopia si riscontra la stessa coprostasi, le stesse ecchimosi sottosierose, cosparse nel grosso colon, lo stesso essudato peritoneale ed in questo soggetto leggero essudato anche nella cavità pleurica.

Gli organi ed il sangue risultano sterili.

Agglutinazione.

Per istudiare i fenomeni di agglutinazione, mi sono servito di due sieri specifici e cioè: del siero ricavato dal salasso del 2° coniglio, e di un siero anti-tifico con potere agglutinante fino all'1 : 10,000.

Ho anche sottoposto alle prove dell'agglutinazione culture freschissime di diversi ceppi sicuri di bacillo del tifo, di *bacterium coli* e del microbio che ho isolato, eseguendo le esperienze, sia esaminando in goccia pendente mescolanze a diverso titolo di siero e culture, che aggiungendo alcune gocce di siero nei tubi di cultura e giudicando dell'agglutinamento dalla precipitazione che in essi si verifica.

Ho creduto opportuno di fare prove comparative col *bacterium coli* e col bacillo del tifo perchè il germe da me isolato, per qualche carattere, aveva una certa somiglianza con quei microrganismi.

Siero del 2° coniglio. — Dopo 30′ agglutina leggermente il bacillo che servì per immunizzare il coniglio, all'1 : 500; bene all'1 : 400; fortemente all'1 : 300.

All'1 : 100–200 si ha istantanea immobilizzazione e dopo circa 1 minuto completo e caratteristico agglutinamento.

Una goccia di siero agglutina leggermente una cultura

di 5 cm³ in brodo nelle 24 ore; 3 gocce l'agglutinano nello stesso tempo, quasi completamente. Due ceppi di *bacterium coli* del laboratorio non vennero agglutinati in goccia pendente, neanche facendo la mescolanza di siero e cultura a parti eguali; 5 gocce di siero in 5 cm³ di cultura non diedero affatto precipitato.

Un altro *bactèrium coli* del laboratorio veniva leggermente agglutinato nella diluizione di 1 a 10, affatto con diluizioni maggiori e neppure precipitava aggiungendo 5 gocce di siero a 5 cm³ di cultura in brodo.

Due ceppi di tifo s'agglutinarono nella diluizione di 1 per 10 a 1 per 20; con 3 gocce di siero non si provocava agglutinamento nelle 24 ore in una cultura in brodo.

Siero antitifico. — Questo siero determina agglutinazione mescolato alle culture di tifo anche nelle proporzioni di 1 per 10,000.

Agglutina il mio batterio leggermente all' 1 : 30, bene all' 1 : 10; 3 gocce di siero in una brodocultura, non provocano precipitazione.

Emolisina.

Ehrlich (¹) per primo studiò in vitro l' emolisi per opera dei prodotti di ricambio del bacillo del tetano; dopo di lui altri autori si occuparono della ricerca delle emolisine di altri bacteri.

Besredka (²) ha pubblicato nel settembre scorso una accurata memoria riassumente le conoscenze odierne sulle emolisine bacteriche fino a qui descritte. Egli, a seconda del loro comportarsi rispetto all' azione del calore, le divide in due gruppi: emolisine termolabili ed emolisine termostabili: le prime vengono distrutte quando si sottopongano ad una temperatura elevata (100°-120°), alla quale invece resistono le seconde.

(¹) Ehrlich, Berlin Klin. Wochensch., 1898, n. 12, pag. 273.
(²) Besredka, *Les hémolysines bactériennes.* (Bulletin de l'Institut Pasteur, Tome I, n. 14, 15 settembre 1903).

Io ho cercato di preparare e di studiare l'emolisina del bacterio che ho isolato.

Riporto i risultati delle ricerche eseguite.

Ho distribuito in diversi palloni di vetro 200 cm³ di brodo di *Loeffler* o neutro, od acido in grado corrispondente per 100 cm³ ad 8 cm³ di una soluzione decinormale di acido ossalico; [1] li ho infettati e messi in termostato e dopo qualche tempo ho ricercato nei filtrati ottenuti con candela di *Berkefeld*, la presenza dell'emolisina, con la seguente tecnica ormai da tutti accettata.

In provette distribuivo la quantità di filtrato che volevo esperimentare: a questo aggiungevo di soluzione di cloruro sodico al 0,85 °/₀ tanto da formare in tutto col filtrato 2 cm³. Indi, defibrinato del sangue, lo centrifugavo; decantavo poscia il siero aggiungendo al posto suo egual quantità di soluzione al 0,85 °/₀ di NaCl.

Ripetevo il lavaggio più volte ed in ultimo, agitando il deposito nella soluzione di NaCl, ne mettevo una goccia per ogni provetta in cui stava il filtrato della cultura.

Ho adoperato sangue di cane, di bue, di cavia, di coniglio e di pollo.

L'emolisina da me preparata ha press'a poco lo stesso potere, sia che provenga da brodo inizialmente neutro, che acido: tanto l'uno che l'altro divengono presto alcalini.

I filtrati di colture di 2 giorni non hanno alcun potere emolitico, almeno per gli eritrociti di cane, di bue, di coniglio, di cavia e di pollo sui quali li ho cimentati.

I filtrati di colture di 6 giorni contengono invece una emolisina discretamente attiva per il sangue di cane; poco attiva per quello di coniglio, nulla affatto per quello di bue e di pollo.

Riporto qui una tabella indicante il grado emolitico di tali filtrati. In questa il segno abbreviativo (—) significa assenza completa di emolisi; (— +) tracce minime; (+) l'emoglobina diffusa dai globoli non tinge che gli strati inferiori

[1] Kayser, (Zeitschr. f. Hyg., anno XLII, 1903, t. p. p. 118-138), ha osservato che la colisina non si produce che in brodo con questo grado di acidità.

della colonna liquida; (2 +) diffusione di emoglobina in tutto il liquido della provetta, ma i globuli sono raccolti al fondo; (3 +) tutto il liquido è rosso, ma vi è deposito al fondo della provetta costituito da stromi d'emazie; (4 +) emolisi completa.

I. — Sangue defibrinato di cane.

Filtrato da cultura di 6 giorni		
in brodo neutro	in brodo acido	
$^1/_{10}$ cm³ +	+	Tubo di controllo
$^1/_4$ » 2 +	2 +	—
$^1/_2$ » 4 +	3 +	
1 »	4 +	

II. — Sangue defibrinato di coniglio.

Filtrato da cultura di 6 giorni		
in brodo neutro	in brodo acido	
$^1/_{10}$ cm³ —	—	Tubo di controllo
$^1/_4$ » + —	—	—
$^1/_2$ » +	+ —	
1 » 2 +	+	

III. — Sangue defibrinato di cane.

Filtrato da cultura di 6 giorni scaldato a 60° per 30′		
in brodo neutro	in brodo acido	
$^1/_{10}$ cm³ —	—	Tubo di controllo
$^1/_4$ » + —	+ —	—
$^1/_2$ » +	+	
1 » 2 +	2 +	

IV. — **Sangue defibrinato di cane.**

Filtrato da cultura di 6 giorni tenuta a 120° per 30′			
in brodo neutro		in brodo acido	
$^1/_{10}$ cm³	+	+	
$^1/_4$ »	3 +	3 +	Tubo di controllo
$^1/_2$ »	4 +	4 +	—
1 »			

In conclusione: questa emolisina appartiene alle termostabili, giacchè conserva lo stesso potere emolitico dopo essere stata assoggettata a 120° per 30′.

Si rileva però dalle tavole un fatto che sembra paradossale e di cui non saprei trovare la spiegazione, che cioè la temperatura di 60° attenua il potere emolitico del filtrato, mentre esso rimane inalterato a 120°.

Tossina.

Vedemmo già come i conigli che intrapresi ad immunizzare, allo scopo di ritrarne un siero specifico per i fenomeni di agglutinazione, morirono dopo aver ricevuto sottocute soli 6 cm³ di culture morte, di diversa età, in 28 giorni; notammo inoltre i sintomi in vita e le alterazioni rilevate alla necroscopia, le quali si limitavano ad abbondante essudato peritoneale sieroso (ed in uno anche pleurale) ed a chiazze ecchimotiche sottosierose, sparse specialmente sul grosso colon.

In seguito ho iniettati per le vene alcuni conigli con un filtrato ottenuto da cultura lasciata in termostato per 20 giorni di seguito, ed ho notato che 1 cm³ di filtrato basta per uccidere un coniglio di circa 1500 gr. dopo 5-6 giorni; con $^1|_2$ cm³ i conigli o non vengono uccisi oppure ciò avviene dopo circa una ventina di giorni.

Gli animali, dopo l'iniezione, si fanno tristi, mangiano

poco, tengono le palpebre socchiuse, dalle quali in seguito scola catarro siero-mucoso o muco-purulento; emettono in principio feci alquanto lucide e chiare, che 1-2 giorni prima della morte non hanno più la forma sferica, ma escono dal retto conformate a cilindretti.

Alla necroscopia si notano le stesse alterazioni che rammentammo a proposito dei due conigli sottoposti alla immunizzazione.

Attenuazione.

In questi ultimi tempi ho voluto provare se il germe, vissuto come saprofita per circa 5 mesi in agar e tenuto al buio a temperatura di circa 20°, conservava ancora allo stesso grado la sua virulenza.

All'uopo ho fatto dei trasporti in brodo ed ho iniettate diverse cavie giovani con 1 cm^3 di cultura di 24 ore.

Ne ho ottenuto per risultato che le cavie non sono morte più nel periodo di 18-20 ore, come avveniva nelle prime esperienze, ma dopo 3-5 giorni.

Ciò dimostra che il germe si è attenuato nelle sua virulenza vivendo in un terreno artificiale.

* * *

Per quante ricerche io abbia fatto nei libri e nei giornali scientifici, non mi fu dato di trovare cenno alcuno di un germe che possa essere identificato con quello che fu oggetto del presente studio; ond'è che ritenendolo una specie nuova e volendolo *distinguere* gli ho dato i nomi di BACILLUS CATICIDA, in riguardo all'animale da cui l'ottenni in cultura pura.

* * *

Non avrei potuto condurre a termine questo lavoro, senza i consigli e gli aiuti del prof. *Sclavo* e del prof. *Ottolenghi;* mi è perciò caro di esprimere anche qui ad entrambi i sentimenti della mia più viva gratitudine.

Siena, 30 Dicembre 1903.

[Dall' Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Siena
diretto dal Prof. O. Barbacci].

OSSERVAZIONI E RICERCHE SOPRA LE INCLUSIONI EPATICHE NEL LEGAMENTO TRIANGOLARE SINISTRO DEL FEGATO.

Contributo alla conoscenza dei cosiddetti fegati accessorii (Nebenlebern)

del Dott. GIULIO TAROZZI, Aiuto.

I.

Dalle pochissime osservazioni che si conoscono sembra che la presenza di fegati accessorî, benchè vi si accenni in quasi tutti i testi di anatomia, sia una evenienza rarissima, e ciò contrariamente a quello che suole avvenire per altri organi, come la milza, la tiroide, le capsule surrenali, il pancreas ecc., pei quali simili formazioni anomale sono invece o comuni od assai meno rare.

L'osservazione più antica di fegati soprannumerarî si può, col *Taruffi* (1), da cui presi questa notizia, far risalire al *Morgagni* (2). Questi trovò in un neonato il fegato così deforme che appariva come diviso in due grandi lobi, di cui uno risiedeva nella sua sede ordinaria, e pure esso suddiviso in lobi secondarî, l'altro si univa al primo solo mediante una densa membrana diretta al tronco della vena porta. La vena sopraepatica di questo secondo lobo sboccava nella vena cava sotto a quella proveniente dall'altro lobo. Evidentemente in

(1) Taruffi, *Due rare alterazioni del fegato.* (Atti dell' Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna, serie IV, tomo I, 29 gennaio 1880).

(2) Morgagni, *De sedibus epistolae,* 48, n. 55, 1776.

questo caso però, più che di una formazione soprannumeraria, si trattava di una spiccata accentuazione della suddivisione in lobi distinti, mediante dei solchi più o meno profondi, della intera massa del fegato, anomalia qualche volta riscontrata nell'uomo, e disposizione normale per il fegato di molti animali inferiori.

Solo nel 1822 S. Fr. *Meckel* (1) rappresentò un fegato succentoriato che trovò in una donna di 40 anni, attaccato all'estremità sinistra del margine posteriore del fegato mediante una piega peritoneale, in cui decorrevano i vasi dal nodo accessorio verso il fegato.

I. Cruveilhier (2) vide un prolungamento a forma di lingua del lobo sinistro, il quale era unito al fegato mediante un peduncolo appiattito e fibroso contenente dei vasi.

E. Huschke (3) descrisse un fegato soprannumerario lungo 25 mm. in un uomo di 57 anni, sospeso all'estremità del lobo sinistro dall'involucro peritoneale nel quale erano contenuti i vasi di comunicazione.

Wenzel Gruber è quello che, a periodi diversi, portò un maggior numero di simili osservazioni, sommando queste a cinque. Nelle prime tre (4) la sede della formazione accessoria era nella superficie inferiore del fegato. Di queste, la prima, osservata in una donna, sporgeva come un piccolo nodo sotto lo spazio della fossa ombellicale; la seconda, in un fanciullo, sporgeva dall'estremità sinistra della fossa trasversa; la terza, pure in un fanciullo, era situata sotto il lobo quadrato in prossimità della fossa trasversa.

Molti anni dopo (5) descrisse la quarta osservazione, nella quale due fegati succentoriati, di cui il più grande aveva il

---

(1) Meckel, *Tabulae anat. patologicae*, fasc. III. Lipsiae, 1822, pag. 14, tab. XXIV, fig. 1.

(2) J. Cruveilhier, *Anatomie descriptive*, tome I, pag. 469. Bruxelles, 1837.

(3) E. Huschke, *Lehre von den Eingeweiden u. Sinnesorganen des menschlichen Körpers.* (Leipzig, 1844, pag. 155).

(4) Wenzel Gruber, *Neue Anomalien.* (Berlin, 1849, pag. 24).

(5) Id., *Beobachtungen.* (I Heft, pag. 48, Berlin, 1879).

maggior diametro di tre cm., pendevano dalla lamina posteriore del legamento triangolare sinistro del fegato di un uomo.

Finalmente nella quinta osservazione, assai più recente (1) si trattava del fegato di un uomo nel cui legamento sinistro trovò, a sei mm. di distanza dalla sua inserzione al fegato, un ammasso isolato di sostanza epatica, il quale si presentava sotto forma di una piastra sottile che misurava cm. 1,5 di lunghezza per 8 mm. di larghezza, e 3 mm. soltanto di spessore, interamente compreso nel legamento.

E. Wagner frattanto (2) vedeva nel legamento sospensore di un neonato, vicino all'ombellico, dei piccoli accumuli isolati di sostanza epatica, i quali non comunicavano col fegato mediante condotti biliari, ed erano rappresentati da piccoli nodi visibili soltanto al microscopio. L'A., come i precedenti, descrive questi nodetti come fegati accessorî, e li paragona alle milze ed ai pancreas accessori.

Poco dopo, il *Klobb* (3) descrisse un tumoretto grande quanto una ciliegia, che pure aveva trovato a livello del legamento sospensore in una donna di 56 anni. Questo tumoretto si suddivideva in quattro lobuli di struttura acinosa, e gli acini erano costituiti di cellule affatto simili a quelle del fegato.

I. Henle (4) ricorda un fegato del museo di Gottinga in cui, dal lato sinistro della cistifellea, sporgeva un lobo succentoriato di forma prismatica, lungo circa un pollice, il quale era unito al margine epatico mediante una duplicatura peritoneale, ed emetteva dal lato posteriore un condotto escretore che sboccava nel ramo destro del condotto epatico.

Laget (5) riferisce di un piccolo fegato succentoriato trovato in un uomo nell'estremità del lobo sinistro, a cui era unito da una ripiegatura del peritoneo.

Da noi il *Taruffi* (6) nel 1880 descrisse una anomalia tro-

(1) Wenzel Gruber, Virchow's Arch., 1885.
(2) E. Wagner, Arch. f. prat. Heilk., 1861.
(3) Klobb, Wiener mediz. Wochenschr., No. 75-77, 1875.
(4) I. Henle, Handbuch der Anatomie, vol. II, pag. 191. Braunschweig, 1866.
(5) Laget, Société d'Anatomie, 1874.
(6) Loc. cit.

vata in una donna, e caratterizzata dalla presenza di tre lobi isolati dal fegato, e tra loro uniti, uno dei quali era grosso come un piccolo arancio e gli altri due più piccoli. Essi pendevano dal margine inferiore del lobo destro all'esterno della cistifellea, ed erano compresi in una espansione del peritoneo che discendeva dal margine del fegato a guisa di larga fettuccia a doppio strato, nella quale decorrevano un'arteria, un dotto escretore biliare ed alcune vene che servivano di comunicazione fra il tumore e il fegato. Il tessuto di questi tumori aveva i caratteri perfetti della sostanza epastica. L'esame microscopico non rivelò che fatti di cianosi cronica colla quale l'A. spiega una certa deformità dei lobuli, i quali non conservavano più la loro tipica disposizione, e la vena centrale non si vedeva più distinta dagli altri vasi. Vi era molto aumentato il tessuto connettivo interlobulare.

Un'altra osservazione è dovuta al *Tacher* (1). La formazione accessoria risiedeva nel legamento triangolare sinistro, misurava 50 mm. di diametro, ed era interamente separata dal fegato ed intimamente aderente alla superficie della milza.

Più recentemente *Lefas* (2) descrisse un lobulo supplementare che trovò nella faccia inferiore del fegato di una giovane di 19 anni, e che presentavasi sotto forma di una linguetta di sostanza epatica, appiattita, non peduncolata, la quale si inseriva direttamente a tre cm. dal margine destro della vescichetta biliare. Era larga cm. 2,5 per 3 di lunghezza. La sua faccia superiore si adattava esattamente in una depressione della faccia inferiore del fegato. Possedeva inoltre un piccolo *meso* peritoneale che univa il quarto posteriore della sua faccia superiore alla soprastante superficie inferiore del fegato. In questo caso però, come si vede, la individualizzazione anatomica della formazione non è completa.

G. Kuss (3) nello stesso anno presentava alla stessa So-

---

(1) Tacher, Médical record, 1893.
(2) Lefas, Bulletin de la Société Anatomique. Paris, october 1899.
(3) G. Kuss, Bulletin de la Société Anatomique. Paris, décembre 1899.

cietà anatomica di Parigi una nuova osservazione di lobo aberrante fatta da lui fin dall'agosto, per cui pare voglia rivendicare a sè sopra *Lefas* la priorità per questo genere di osservazioni (!). Il lobo soprannumerario era situato pure alla faccia inferiore del fegato, ed a 7,5 cm. dal margine destro della vescichetta biliare ed a 3 cm. dal margine anteriore della ghiandola, in un giovane di 23 anni, morto per anemia perniciosa. Era lunga cm. 1,8 per 1,7 di larghezza e misurava 5 mm. di spessore. Il suo tessuto presentava gli stessi caratteri della ghiandola epatica, e come mezzi di fissazione l'A. descrive 4 legamenti rappresentati dalle pieghe peritoneali che fa corrispondere ad un legamento sospensore, uno coronario, ed a due legamenti triangolari (!). I vasi linfatici, nervi e condotti biliari passavano per il legamento coronario. All'esame istologico del suo tessuto, oltre ai caratteri identici del tessuto epatico, si trovavano ancora le stesse lesioni patologiche di cui era sede il fegato.

Nel 1900 lo stesso *Kuss*, insieme a *J. Monchotte* [1], riferisce alla stessa Società di Anatomia una nuova osservazione fatta in una donna di 27 anni. Sulla faccia inferiore del lobo di *Spiegel* questi Autori trovarono tre piccoli lobi aberranti i quali ricoprivano quasi interamente la faccia di detto lobo. Solamente uno dei tre lobi, quello situato più verso l'innanzi per rispetto agli altri, e di forma leggermente ovoidale, era nettamente individualizzato, essendo fornito lungo il suo bordo superiore di un *meso* che lo univa al lobo di *Spiegel*, e posteriormente di un altro piccolo *meso* che lo univa al lobo accessorio retrostante, il quale ultimo, come il terzo, era invece sessile, essendo entrambi strettamente accollati, benchè non intimamente uniti, alla superficie del lobo di *Spiegel*.

Notevole era ancora in questo fegato lo sviluppo quasi eguale dei due lobi destro e sinistro, e la mancanza nella sua faccia inferiore del solco della vena ombellicale, il quale era invece, per quasi tutta la sua estensione, ricoperto da un ponte di sostanza epatica.

[1] G. Kuss e J. Monchotte, Bulletin de la Société Anatomique. Paris, mars 1900.

Gli AA. credono per questa, come già *Kuss* per la osservazione precedente, che tali formazioni possano spiegarsi per la persistenza ed ipertrofia di lobuli perivasali, e danno risalto alla sede esclusiva di esse alla faccia inferiore del fegato.

Queste poche che ho passate in rassegna, e che ho raccolte, alcune riportate, altre direttamente nelle memorie originali, sono, se non tutte, certo la massima parte delle osservazioni note di fegati accessorî.

Va però fatta subito, a proposito di alcune di esse, una distinzione, per il nostro studio di grande importanza. Già il *Taruffi* ascrivendo la propria osservazione ad una semplice accentuazione di quei fatti ben noti di atrofia parziale della porzione inferiore del lobo destro, dipendenti da causa meccanica per l' azione prolungata di cinture comprimenti, secondo la teoria di *Cruveilhier* (1), e che *Frerichs* (2) in seguito ha ampiamente illustrata, accortamente osserva come questa teoria non possa estendersi a tutte le altre osservazioni di fegati succentoriati, eccettuata forse quella di *Henle*, poichè le suddette cause meccaniche non possono spiegare l' origine di quei lobi erratici che hanno sede in luoghi ove la loro azione non può avere influenza. Per queste ultime, alle quali soltanto potrebbe appropriarsi la designazione di formazioni accessorie, si rende necessario ricorrere al concetto di una anomalia primitiva di sviluppo, come già avevano cercato di fare *Rokitanski* (3) e *Gruber* (4), od a persistenza anomala ed ipertrofia di lobuli embrionali, come ultimamente, a proposito delle sue osservazioni, ha ipoteticamente accennato il *Kuss* (5). A questa classe, detratti i casi di *Henle* e di *Taruffi*, appartengono le altre 15 osservazioni qui raccolte.

Ben diverse dalle precedenti sotto svariati punti di vista sono invece due altre osservazioni recentissime, dovute l' una

---

(1) Cruveilhier, *Traité d'anat. pathol.*, tome I, pag. 716. Paris, 1849.
(2) Frerichs, *Traité des maladie du foie.* Trad. Paris, 1866, pag. 45.
(3) Rokitanski, Lehrbuch der pathol. Anat., vol. III, pag. 246, 1861.
(4) Loc. cit.
(5) Loc. cit.

al *Fabris*, l'altra al *Pepere*. Queste due osservazioni prendono un interesse speciale per aver dato campo ai due predetti AA. di affermare l'analogia fra il fegato accessorio e l'adenoma solitario del fegato. Devo perciò sopra di esse alquanto soffermarmi.

Fabris (¹) trovò nel legamento epato-duodenale di un individuo, il cui fegato era sede di un adeno-carcinoma con cirrosi, un nodo di sostanza epatica separato completamente dal fegato stesso, e che, studiato minutamente in sè ed in rapporto alle altre lesioni epatiche, dette all'A. l'impressione che si potesse riportare ad un adenoma sviluppatosi indipendentemente dal tumore intraepatico come inclusione embrionale di tessuto epatico nel legamento epato-duodenale. L'A. però mette in stretta correlazione l'anomalia extraepatica col tumore intraepatico, in quanto supponga che primitivamente si sia trattato di due formazioni identiche aventi i caratteri del cosidetto adenoma solitario, e che, sotto l'influenza dello stimolo infiammatorio, il nodo intraepatico abbia preso carattere invadente e maligno divenendo un adeno-carcinoma, mentre la formazione paraepatica avrebbe mantenuti i suoi caratteri primitivi. L'A. viene così ad avvicinare in un concetto unico eziologico e patogenetico una semplice inclusione di sostanza epatica intralegamentosa, ossia uno dei così detti fegati accessorî, con l'adenoma solitario.

Anche più reciso a questo riguardo si mostra il *Pepere* (²) a proposito di una nuova singolarissima osservazione fatta in un individuo di 21 anni, malarico, il fegato del quale era anche sede di una cirrosi di medio grado.

Numerosissimi nodi di sostanza epatica, di varia grandezza, dalla migliarica a quella di un pisello o poco più, si trovavano disseminati sotto al peritoneo addominale. Questa sierosa, avvolgendone alcuni completamente, formava un esile picciuolo per mezzo del quale essi pendevano verso la cavità

(¹) Fabris, Giornale dell'Accademia medica di Torino, 1900.

(²) Pepere, *Dell'origine congenita dell'adenoma solitario del fegato.* (Archivio per le Scienze mediche, 1902).

addominale. Tali noduli si trovavano disseminati in maggiore o minor numero su quasi tutta la superficie peritoneale: sul legamento sospensore, sul diaframma, sugli epiploon, sulle anse intestinali e sulle pareti dell'addome; solo il piccolo bacino ne era esente. All'esame istologico essi riproducevano perfettamente la struttura del fegato, sia per la disposizione acinosa dei cordoni epatici, sia per la forma degli elementi epiteliali di cui erano costituiti. Nell'interno del fegato poi si trovava una zona di sostanza epatica della grandezza circa del pugno di un uomo, delimitata da una capsula connettiva. Il tessuto riproduceva pure i caratteri esatti strutturali e morfologici del tessuto epatico circostante, di cui ripeteva anche le alterazioni interstiziali dovute alla incipiente cirrosi. La membrana connettiva che lo circondava mandava delle espansioni fibrose sia verso l'interno del tumore che verso l'esterno, nel tessuto proprio del fegato. Nessuna compressione sul tessuto circostante, nè deformazione dell'organo. Un particolare notevole, benchè per me di oscurissima interpretazione trattandosi di una zona di tessuto epatico così grande e così perfettamente evoluta, sarebbe invece la mancanza in esso di ogni traccia di vasi biliari, i quali parimenti sarebbero mancati affatto nei nodi extraepatici. L'A. ritenendo il nodo intraepatico al pari di quelli extraepatici, determinato da una stessa causa perturbatrice che avesse agito nei primi stadi dello sviluppo del fegato, non solo avvalora colla propria osservazione l'origine congenita dell'adenoma solitario, ma considera questa rara formazione come un equivalente di tutte quelle formazioni estraepatiche conosciute in anatomia sotto il nome di fegati accessorî. Unica differenza sarebbe il formarsi l'uno dentro il fegato, gli altri nelle sue adiacenze. Il *Pepere* come anche il *Fabris*, ritornano ad un vecchio concetto di *Klobb*, che fu poi interamente abbandonato.

Esporre per esteso i criteri secondo i quali l'adenoma solitario del fegato va distinto da quelle formazioni conosciute sotto il nome di fegati accessorî, e per i quali altresì può essere giustificata la sua designazione fra i tumori, sarebbe qui superfluo dopo quanto sull'adenoma solitario è stato scritto

posteriormente alle osservazioni del *Klobb.* Il prof. *Barbacci* recentemente ne ha ancora ben delineati i caratteri differenziali illustrandone un nuovo caso [1]. Mi sembra invece che nelle due osservazioni sopracitate i criterî sui quali si vuole fondare un'analogia fra queste due diverse entità anatomopatologiche non siano affatto sufficienti nemmeno a giustificarla come semplice ipotesi. Nella prima il nodo intraepatico si presenta come un adeno-carcinoma sviluppatosi in un fegato profondamente alterato da una cirrosi; e la possibilità che sia sorto da un adenoma solitario che « in seguito allo stimolo proliferativo indottovi dal processo interstiziale abbia preso attitudini invadenti e maligne », è basata semplicemente sulla concomitanza di un nodo extra-epatico trovato nel legamento epato-duodenale, il quale ancora presenta dei caratteri istologici molto dubbî per una semplice formazione accessoria. Ora ciò non rappresenta che una supposizione la quale non basta certo per infirmare la netta, e direi quasi ovvia distinzione fra queste due formazioni, distinzione che può dirsi oramai stabilita sopra un numero di casi ben studiati, che, per quanto piccolo, è però a questo solo fino già sufficiente.

Nella seconda, del *Pepere*, vi sono poi caratteri così singolari che bisogna particolarmente valutare nella sua interpretazione.

Lasciando da parte quale possa essere stata la causa e come si siano svolti i fatti i quali hanno portato ad una così estesa dispersione di germi embrionali su quasi tutto l'ambito peritoneale, si può però subito notare che se la presenza dei fegati accessori nel legamento sospensore, nel diaframma e forse anche di quelli disseminati sul piccolo e grande epiploon, per lo stretto rapporto di vicinanza di queste regioni nei primi pe-

---

(1) BARBACCI, *Dell' adenoma solitario del fegato.* (La Clinica moderna, 1900, n. 88, Pisa). Sede sempre intraepatica dell' adenoma; la sua struttura e la morfologia dei suoi elementi che non riproducono mai esattamente in tutte le più minute particolarità quelle del tessuto epatico (un solo caso di *Klobb* farebbe eccezione a questo proposito); l' essere sempre circondato da una capsula propria; l' indipendenza assoluta tra le alterazioni cui può andare soggetto il tessuto del fegato circostante e quelle del tessuto del tumore.

riodi della vita embrionale con quella parte del mesentere anteriore in cui si sviluppa l'intreccio dei cordoni epatici dagli abbozzi primitivi, potrebbe spiegarsi, come vuole l'A., con un turbamento avvenuto nei primi periodi della regolare formazione del fegato, uguale spiegazione non può facilmente accettarsi per quegli altri nodi, pure essi numerosissimi, trovati sulle pareti addominali non solo, ma altresì sotto la sierosa di tutto l'intestino tenue, rimanendo libera solo la cavità del piccolo bacino.

Queste parti, meno appunto il piccolo bacino, o la regione ove esso si formerà, contraggono solo secondariamente rapporti immediati colla superficie del fegato, quando, verso il secondo mese, quest' organo è già tanto sviluppato che ha occupata tutta la cavità addominale, e le superficî sierose corrispondenti sono venute a combaciarsi interamente ed anche ad aderire per mezzo delle villosità del rigonfiamento epatico. E per questa condizione di cose può molto modificarsi il significato embriologico ed il concetto genetico sotto cui i nodi trovati in queste parti debbono essere considerati, e si rende più probabile l' ipotesi di un intervento di condizioni anormali, forse patologiche, le quali in un periodo già abbastanza inoltrato dello sviluppo del fegato abbiano alterato la netta delimitazione fra le due superfici peritoneali a contatto, e bottoni ghiandolari siano penetrati negli strati superficiali della somatopleura, vi siano poi rimasti inclusi e rivestiti dalla sierosa, quando successivamente il fegato si è isolato dalle pareti addominali e dal diaframma. Essi hanno poi potuto continuare a vivere di vita propria ed anche a crescere conservando molte delle proprie caratteristiche istologiche. Sono questi dei fatti che rientrano più fra le inclusioni fetali, pure esse già ben note per altri organi e sempre oscure nel meccanismo di loro formazione, che non fra le formazioni accessorie vere e proprie.

Si dice infatti in anatomia « accessoria una formazione che ripetendo esattamente la struttura di un organo si individualizza completamente da questo per la sede ed i rapporti, in modo da venire a rappresentare come un altro organo ag-

giunto a quello già normalmente esistente ». Ed embriologicamente queste formazioni si originano o dal mancato arresto di sviluppo di abbozzi primitivi che sono normalmente destinati a scomparire, come è il caso per la ghiandola tiroide e per il pancreas; oppure per un ritorno atavico, per cui si formano più abbozzi dove regolarmente non se ne dovrebbe formare che uno, come si verifica per la milza e probabilmente anche per le capsule surrenali; oppure finalmente da una parte dell'abbozzo primitivo che normalmente dovrebbe atrofizzarsi, ed invece prolifera in uno o più punti della sua estensione, dando luogo ad altrettanti organi indipendenti, come può verificarsi ancora nella formazione della tiroide.

Ma per il fegato, oltrechè essere ben determinato e conosciuto il numero e la evoluzione dei relativi abbozzi, l'intimo rapporto che lega nel loro sviluppo i tubi epatici primitivi e le diramazioni capillari della porta, da cui dipende la caratteristica struttura dell'organo embrionale, e secondariamente la disposizione lobulare così tipica, dovuta ad un orientamento raggiato della esuberante rete capillare della parte secernente o portale della circolazione intraepatica, e con essa dei tubuli epatici che l'accompagnano, attorno al ramo collettore centrale delle terminazioni sovraepatiche, rende ben difficile poter concepire la formazione di un tessuto epatico, almeno a struttura normale, al di fuori del dominio delle primitive diramazioni epatiche della porta stessa. Per cui manca il fondamento embriologico alla concezione di un fegato accessorio vero e proprio, di cui tutte le formazioni descritte come tali potranno rivestire solo alcune delle grossolane parvenze anatomiche; ed anche quei casi, assolutamente eccezionali, come quello cui ho accennato del *Morgagni*, ed un'altra osservazione che molto gli si avvicina del *Rokitanski* [1], in cui la divisione del fegato in lobi distinti possa spingersi tanto oltre da separare completamente uno dei lobi dal resto dell'organo, per le ragioni suddette non mi pare si possano far rientrare nella categoria dei veri e proprî organi accessori.

---

[1] Loc. cit.

L'analogia fra adenoma solitario e fegato accessorio è sostenuta dal *Pepere*, specialmente sulla concomitanza dei nodi estraepatici con una zona intraepatica di tessuto del fegato circoscritta da una capsula connettiva. Non vedo però escluso il pericolo di cadere in una illusione di apprezzamento, qualificando fra gli adenomi una malformazione simile sulla sola base della capsula connettiva che circonda una zona di tessuto, e dalla quale partono dei setti che sono in intimo rapporto col connettivo interacinoso così all'interno che all'esterno della zona circoscritta.

All'infuori di questa specie di capsula, l'identità del tessuto intra ed estracapsulare è perfetta. Gli elementi di cui il primo è costituito « sono identici per morfologia e per le loro reazioni microchimiche alle cellule epatiche, si dispongono a ripetere la struttura acinosa del lobulo epatico, e segregano bile »; inoltre il nodo intraepatico non esercita alcuna influenza sul tessuto epatico circostante, e di più nel suo tessuto si ripetono cogli stessi minuti caratteri le lesioni del tessuto epatico circostante dipendenti da uno stesso momento eziologico; è in una parola così perfetta la uniformità col tessuto proprio del fegato, di cui è parte, che viene a mancare ogni carattere che individualizzi in qualche modo questa zona di tessuto sul tessuto matrice e su cui si possa basare la sua designazione di tumore. L'essenza dell'adenoma verrebbe a ridursi alla sua sola capsula.

Per parte mia, qualunque possa essere la causa perturbatrice che abbia agito nel periodo embrionale e che abbia determinato la iperplasia connettiva intraepatica e le inclusioni peritoneali, mi sembra nel suo complesso così eccezionale questa osservazione da potersi considerare come un tipo a sè che nulla ha di comune nè con l'adenoma solitario nè con quelle altre formazioni, per lo più intralegamentose, conosciute sotto il nome di fegati accessorî.

Premessa questa rassegna delle osservazioni a me note di fegati accessorî, e queste poche considerazioni, nelle quali mi sono trattenuto forse più di quanto io stesso avrei voluto, solo perchè mi era inevitabile di analizzare con quanto fon-

damento alcune di esse avrebbero potuto infirmare in parte le deduzioni a cui fui portato sulla natura delle inclusioni epatiche da me studiate, espongo il risultato della mia personale osservazione.

Appartiene la prima osservazione ad un uomo morto per setticemia stafilococcica, di cui fu eseguita l'autopsia in questo Istituto di Anatomia patologica il giorno 4 dicembre 1901. N. di registro 153.

FIGURA I.

Tralascio il dettaglio completo della necroscopia, che qui poco ci può interessare, per riferire nei suoi particolari quanto riguarda il fegato. Esso è contenuto nei limiti normali; la sua superficie esterna si presenta però di aspetto leggermente variegato, e non è uniformemente liscia ma finamente granulosa per un leggiero grado di cirrosi macroscopicamente appena apprezzabile. Al taglio è alquanto più resistente del normale, e sulla sezione si osserva lo stesso aspetto variegato rilevato già esternamente e dovuto a degenerazione grassa e stasi venosa. Esaminata tutta la sua superficie e gli organi dell'ilo, non si trovano particolari alterazioni nè disposizioni anomale di rilievo.

Sul legamento triangolare sinistro, lungo il suo margine esterno, a 3 cm. circa di distanza dalla sua inserzione epatica, si nota la presenza di un piccolo tumore, di forma ovalare, lungo 2 cm. e largo 7 mm. disposto col suo maggior diametro parallelamente al margine esterno del legamento, sul quale sporge, e ricoperto dal peritoneo (fig. I).

Il suo colorito esterno è piuttosto pallido, ma presenta sulla sua superficie piccole zone rossastre che gli imprimono un aspetto variegato molto simile a quello del fegato.

Sulla sua superficie, al di sotto della sierosa, si vedono decorrere piccoli vasi che si portano verso il suo margine di inserzione e si continuano fra le pagine del legamento triangolare verso il fegato.

L'impressione che già all'esame macroscopico si riceve è che si tratti di un nodo di tessuto epatico indipendente dal fegato, di una di quelle formazioni note sotto il nome di *fegati accessori*.

Il legamento triangolare sinistro sul quale il tumoretto è impiantato è alquanto più lungo del normale, misurando circa 5 cm. fra l'estremo esterno della sua inserzione al fegato e la inserzione diaframmatica.

La sua forma varia un po' dal tipo più comune inquantochè le due alette terminali e membranose del lobo sinistro si continuino sul legamento, di cui quella anteriore forma per un buon tratto il suo margine libero.

La inserzione diaframmatica si compie regolarmente secondo una linea trasversale che si continua come una piega rilevata del peritoneo sulla faccia inferiore del diaframma fino verso il margine esterno della milza.

Già sulla faccia inferiore del lobo sinistro, specialmente nella sua regione più esterna, si vedono sotto la sierosa numerose ramificazioni biancastre dovute alla presenza dei ben noti vasi biliari aberranti, frequenti in questa regione. Questi vasi si continuano nella parte del legamento triangolare corrispondente alle alette terminali del lobo sinistro non solo, ma se ne possono ancora scorgere, nella parte più esterna del legamento, a poca distanza dalla sua inserzione diaframmatica.

Oltre ai vasi aberranti si vedono fra le pagine del legamento dei piccoli vasi sanguigni, alcuni dei quali fanno capo al fegato, altri al diaframma.

Vasi di calibro più grande decorrono presso il margine esterno del legamento; provengono dal fegato, ed accompagnati da vasi aberranti, passano in prossimità della inserzione del tumore, al quale mandano diramazioni secondarie. Si continuano, diramandosi, oltre il tumore verso il diaframma, ove non si sono potuti seguire nei loro rapporti terminali essendo stato resecato il legamento avanti alla sua inserzione nell'asportare il fegato.

L'esame istologico ha dato i seguenti risultati:

Fegato. — Vi è leggiera iperplasia del connettivo interlobulare, il quale però non si insinua mai fra le trabecole epatiche a produrre di-

sgregazione dei lobuli, i quali mantengono la loro integrità e forma caratteristica. Solo qualche volta, verso la periferia dei lobuli, si vede qualche cellula epatica o piccoli gruppi di esse isolati dal lobulo e coinvolti dal connettivo iperplastico interlobulare. Le vene centrali dei lobuli sono dilatate e ripiene di sangue, e spesso anche la zona più centrale del lobulo è così infarcita da mascherare il tessuto proprio del fegato e simulare delle piccole emorragie. Nessuna ipertrofia si nota nel sottile strato di fibre connettive che circonda la vena centrale del lobulo.

Le alterazioni più profonde sono di carattere acuto e degenerativo. Queste interessano specialmente le cellule epatiche, molte delle quali presentano il protoplasma rigonfio, a contorni non nettamente delimitati e spesso in via di disgregazione.

Nella zona protoplasmatica si vedono spesso vacuolizzazioni più o meno grandi, dovute presumibilmente a degenerazione grassa. I nuclei sono in generale ben conservati, ma in alcune cellule sono manifestamente rigonfi e si avvicinano nell'aspetto al nucleo delle cellule epatiche embrionali.

I capillari sono in generale fortemente dilatati e ripieni di sangue. La maggior replezione si osserva verso il centro del lobulo.

In molti punti il sangue è fuoriuscito dai vasi e si è diffuso nel tessuto circostante dando luogo a delle piccole emorragie parenchimali nel cui ambito le cellule epatiche sono in gran parte andate distrutte.

In tutta la sezione si osserva una diffusa e più o meno intensa infiltrazione parvicellulare. Gli elementi infiltrati sono in alcuni punti così numerosi da dare al tessuto un aspetto linfoide, in mezzo al quale ancora si vede qualche cellula epatica molto alterata. Anche negli spazî connettivi interlobulari si osservano gli stessi fatti di infiltrazione linfoide, la quale più specialmente si addensa attorno ai vasi che in essi decorrono.

In complesso troviamo in questo fegato fatti di incipiente cirrosi perilobulare, e ad essi sovrapposte alterazioni di indole assai più recente legate certamente allo stato infettivo acuto generale in corso, e caratterizzate da infiltrazione linfoide, degenerazione degli elementi epiteliali, stasi venosa accompagnata da piccole emorragie parenchimali.

Nodo estraepatico. — Anche l'esame microscopico rivela essere esso costituito di tessuto epatico. Dallo strato connettivo sottoperitoneale partono dei setti i quali penetrano nella sostanza del nodo, e diramandosi in setti sempre più piccoli gli imprimono un aspetto irregolarmente lobulare. Verso le zone periferiche la disposizione lobulare è più evidente; verso la parte centrale invece le trabecole di cellule epatiche sono disposte più disordinatamente, e tra di esse si vedono decorrere dei fasci connettivi nei quali sono contenuti vasi sanguigni e canali biliari.

La disposizione lobulare del parenchima non è però, anche nelle zone periferiche, perfettamente evoluta, inquantochè manca propriamente una regolare disposizione raggiata dei capillari portali e delle trabecole epa-

tiche attorno ad un ramo centrale venoso collettore delle sovraepatiche; invece le terminazioni di queste si vedono, ben riconoscibili dalle loro esili pareti beanti e circondate da pochi elementi connettivi, decorrere framezzo al tessuto epatico senza una costante ubicazione centrale nel lobulo (fig. II).

I limiti fra i setti connettivali ed il parenchima epatico non sono per lo più netti e precisi. Qualche volta, nelle zone periferiche e presso all'origine di un setto, sembra che il connettivo allargando i suoi fasci

FIGURA II.

si termini fra le trabecole del tumore dissociandole più o meno ed allontanandole tra loro, di modo che si ha l'impressione che in seno al tessuto connettivo siano scavate tante cavità più o meno rotondeggianti occupate dalle cellule epatiche. Spesso ancora nelle zone più esterne del tumore, ove sono a contatto collo strato connettivo sottoperitoneale, si vedono cellule epatiche ora isolate, ora in piccoli gruppi, staccate dal lobulo e come incluse tra i fasci connettivi più interni di esso; alcune di queste cellule conservano appena un sottile alone del loro protoplasma

primitivo. Sono questi del resto fatti comuni ad osservarsi in ogni processo dove cellule epatiche subiscono una involuzione e contemporaneamente si ipertrofizza il tessuto connettivo.

Il sistema vascolare sanguigno vi è riccamente rappresentato, e nella sua disposizione e nei suoi rapporti col tessuto ghiandolare si comporta nello stesso modo che nel tessuto epatico normale. I vasi penetrano nell'interno del tumore dalla periferia insieme alle fascie connettive che lo dividono in lobulazioni secondarie. Nella sezione di una di queste fascie si vedono diversi lumi vasali; alcuni corrispondenti a piccole arterie, altri corrispondenti a vasi biliari, ed un lume vasale assai più grande appartenente ad una diramazione portale, disposti nello stesso modo come si osservano in uno spazio triangolare di un fegato normale.

Non penetrando i vasi sanguigni ed i biliari nell'interno del tumore direttamente dalla linea di inserzione di esso al legamento triangolare, non si può parlare di un ilo nemmeno in lontana apparenza. Detti vasi invece, staccatisi dai tronchi più grandi che si trovano nel legamento presso alla sua inserzione, decorrono nello strato connettivo periferico mandando diramazioni nell'interno del tessuto per mezzo dei setti connettivi. Disposizione questa che ha valore per la interpretazione genetica del tumore in esame.

Il sistema dei vasi biliari vi è molto sviluppato. Essi, al pari dei vasi sanguigni, provengono dal legamento triangolare ove sono confusi colla rete dei vasi biliari aberranti, e si portano alla periferia del tumore, di dove penetrano fra i suoi lobuli seguendo i setti connettivali. Quivi si diradano e si possono seguire come piccolissimi dotti biliari ad epitelio cubico fino nelle zone periferiche dei lobuli fra le trabecole di cellule epatiche, le quali sono per tutti i loro caratteri identiche alle cellule del fegato.

Nel tessuto peritoneale che avvolge il tumore, oltre ai sopradetti vasi biliari che si continuano poi nei setti connettivi interlobulari, se ne vedono altri il cui epitelio cilindrico è così alto da riempirne interamente il lume. Questi ultimi sono da ritenersi gli equivalenti dei vasi aberranti del legamento triangolare e rappresentano gli ultimi residui del tessuto epatico scomparso.

I vasi biliari aberranti intralegamentosi, microscopicamente risultano formati di uno strato di cellule o cilindriche o cubiche che nei vasi più piccoli poggia sopra un'esile membrana basale, mentre in quelli alquanto più grandi questa membrana è rinforzata da uno strato connettivo ben evidente.

In alcuni di questi vasi, fra i più grandi, lo strato epiteliale cilindrico ha così proliferato, che forma nell'interno del vaso numerose pieghe che si sovrappongono e si accartocciano riempiendone interamente il lume. L'inerzia funzionale va in questi casi a vantaggio di un aumento esuberante ma temporaneo dell'attività vegetativa.

Oltre ai vasi biliari aberranti si vedono anche vasi sanguigni, però in generale di piccolissimo calibro. Nelle sezioni interessanti il margine esterno del legamento si trovano vasi assai più grandi che contengono sangue, e sono accompagnati da grossi vasi biliari e da piccole arterie. Essi corrispondono alle terminazioni portali di cui abbiamo già parlato nell'esame macroscopico del pezzo.

Quanto alle alterazioni patologiche secondarie al processo infettivo che cagionò la morte del paziente, non avrei che a ripetere quanto ho detto a proposito del fegato. Gli stessi fatti degenerativi negli elementi epiteliali che si rivelano essenzialmente per una spiccata vacuolizzazione del protoplasma; diffusa infiltrazione parvicellulare che forma in alcuni punti dei focolai a carattere linfomatoso, e che più specialmente si osservano anche qui nel tessuto connettivo sottoperitoneale e nei tramezzi connettivi, in vicinanza dei vasi sanguigni che vi decorrono.

Dalla descrizione sia macroscopica che microscopica che ne abbiamo data, la natura di questo tumore mi pare si delinei già molto nettamente perchè essa non possa essere considerata che come una di quelle formazioni che vanno sotto il nome di *fegati accessorî*.

In questo caso la analogia col tessuto proprio del fegato è quasi perfetta. Uno solo dei caratteri istologici in esso riscontrato potrebbe dare appiglio per un avvicinamento con altre formazioni intraepatiche, come l'adenoma solitario, e cioè la non perfettamente completa disposizione lobulare delle trabecole epatiche, la quale caratterizza il tessuto epatico completamente evoluto.

Credo però che non si possa attribuire un peso eccessivo a questo carattere qualora ci si riferisca alle condizioni sfavorevoli in cui si deve essere trovato, in confronto di quello della massa dell'organo, il tessuto epatico di cui il tumore è formato, così incluso fra le pagine del legamento, per il perfetto evolversi e completarsi del processo della lobulazione, il quale, iniziatosi, come è noto, in un periodo già inoltrato della vita fetale, solo assai più tardivamente si completa nei primi anni della vita estrauterina. Non è meraviglia quindi se troviamo nella sua struttura qualche accenno di arresto verso la conformazione embrionale.

Ma se invece teniamo presente la perfetta identità dei

suoi elementi epiteliali con quelli propri del fegato; il rapporto immediato e normale delle trabecole coi capillari sanguigni, caratteristico del tessuto epatico normale; la presenza e la disposizione dei vasi biliari, i quali possono essere seguìti fino alla periferia dei lobuli ove si perdono fra le trabecole epatiche, ed il loro decorso negli spazi connettivi a lato delle diramazioni vascolari sanguigne, che con essi arrivano dal sistema vasale del legamento triangolare; la sede dei fegati accessorî in determinati punti, e generalmente nel legamento sinistro; finalmente la funzionalità dei suoi elementi epiteliali, non solo indicataci dalla presenza di bile nei vasi biliari, ma dal modo con cui in esse si sono ripercosse tutte quelle alterazioni, e cogli identici caratteri, che lo stato acuto morboso del paziente aveva indotte nel fegato, se si tiene presente tutto ciò, senza difficoltà potremo dare a questo nodo di tessuto epatico il suo significato esclusivo di *fegato accessorio*, come si designarono gli altri casi analoghi descritti. Avverto però fin d'ora che tale designazione si potrà accettare solo dal punto di vista della indipendenza assoluta di tali nodi da qualsiasi formazione neoplastica.

Dobbiamo ora cercare di spiegarci quale possa essere l'origine più probabile di questo nodo estraepatico.

Per quanto è ben noto riguardo ai primi periodi dello sviluppo del fegato, abbiamo già a suo tempo escluso come ognuna delle formazioni descritte come fegati accessorî, al pari di questa, possa avere origine da una aberrazione od anomalia nello sviluppo degli abbozzi primitivi. In questo caso particolare poi, ad escludere l'ipotesi che dei gettoni o pieni o tubulari diramatisi dal fegato primitivo si siano potuti insinuare fra le pagine del legamento uscendo dai confini nei quali normalmente la massa dell'organo si sviluppa, dando poi luogo a nodi isolati di tessuto epatico, o tutto al più comunicanti col fegato per mezzo di uno o più dotti biliari, basta ricordare come lo sviluppo dei suoi legamenti (e più specialmente mi riferisco al legamento triangolare sinistro) sia assai tardivo rispetto al fegato stesso, comparendone le prime traccie solo verso il terzo mese della vita embrionale.

Se ci riferiamo alle osservazioni più sopra riferite, vediamo invece che la maggior parte di esse appartengono appunto al legamento triangolare sinistro od alle sue immediate adiacenze, poichè, con la presente, di 16, otto appartengono a questo legamento, due al legamento sospensore, e sei, di cui tre dello stesso A., si riferiscono a formazioni situate sui bordi delle incisure della faccia inferiore del fegato, e nelle loro immediate prossimità, tutte località che sono in rapporto con quelle zone del fegato embrionale soggette ad atrofizzarsi, e nelle quali, come residui di tale atrofia, sono soliti trovarsi dei vasi aberranti.

Inoltre l'esame macroscopico ed istologico ci ha permesso di stabilire non soltanto la dipendenza dei vasi del tumore da quelli del fegato, ma ancora il rapporto diretto dei suoi vasi biliari colla rete dei vasi aberranti, ciò che giustamente ci fa supporre l'esistenza di un nesso genetico stretto fra i vasi aberranti stessi ed il tumore, in modo che nonostante l'apparente individualizzazione anatomica di quest'ultimo, esso debba, insieme ai vasi aberranti, essere considerato come un residuo dell'atrofia a cui in questa regione va normalmente soggetto il fegato embrionale. Meglio però ritorneremo, e con altri argomenti, sulla valutazione genetica di questo caso, dopo che avremo descritta la seconda osservazione, riferendoci allora anche ad alcuni fatti che possono verificarsi nello sviluppo del legamento triangolare sinistro del fegato dell'uomo.

Ancora ricordo come la eccezionalità colla quale si ritrovano dei residui epatici, come quello testè descritto, nei legamenti, potrebbe lasciare sorgere il dubbio di una individualizzazione di tali nodi precedente all'atrofia, sul resto del tessuto epatico, ciò che potrebbe giustificare il concetto di una analogia coll'adenoma solitario. Mi pare però che simile ipotesi cada da sè di fronte alla descrizione istologica della formazione che sopra abbiamo data.

La seconda osservazione differisce dalla precedente, come ora vedremo meglio, per molti lati, ma specialmente per la sua forma, la quale non è globosa e ben circoscritta in modo da simulare perfettamente

una formazione accessoria, ma invece, molto schiacciata e sottile, rimane quasi nascosta fra le pagine del legamento, in modo che potrebbe anche sfuggire ad un esame troppo superficiale della parte.

Appartiene ad un uomo di 58 anni, regolarmente sviluppato e morto per causa traumatica. L'autopsia fu eseguita il giorno 12 maggio 1908, n. di registro 281.

Il fegato, che è regolare in tutto il resto della sua conformazione, verso la parte esterna del lobo sinistro si allontana notevolmente dal normale perchè è fortemente appiattito e sottile e si continua verso l'esterno, assottigliandosi sempre più, in una espansione membranosa in mezzo alla quale si termina formando una lingua di tessuto epatico molto sottile (fig. III). La suddetta membrana va ad inserirsi al diaframma

Figura III.

secondo una linea antero-posteriore, situata quasi in corrispondenza del margine interno della milza, ed alquanto obliqua verso l'interno. Questa membrana legamentosa misura 6 cm. di lunghezza nel bordo anteriore per un massimo di larghezza antero-posteriore di cm. 5.5. Per questa disposizione del suo apparato di fissazione al diaframma, il lobo sinistro del fegato rimane disteso sopra lo stomaco, e viene ad essere, nella distensione di quest'organo, compresso contro il diaframma stesso. Il

margine posteriore del lobo sinistro è molto sottile e tagliente, e verso il suo estremo esterno si riduce ad una sottile membrana fibrosa. La faccia superiore di questo lobo si unisce al diaframma per un legamento robusto, alto appena un cm. distante circa un cm. dal margine posteriore del fegato e che termina esternamente nell'angolo formato dalla unione del diaframma con la espansione membranosa terminale del lobo sinistro, per cui viene a mancare il bordo libero del legamento triangolare.

Nella suddetta membrana, che corrisponde alle alette terminali enormemente sviluppate del lobo sinistro, si osserva una ricca rete di vasi aberranti, i più grandi dei quali si continuano direttamente con grossi vasi biliari che decorrono superficialmente sulla faccia inferiore del lobo sinistro. Vi si vedono ancora numerosi vasi sanguigni, alcuni dei quali provengono dal fegato, e sono continuazioni dirette di rami portali che penetrano nel legamento accompagnando i grossi vasi biliari aberranti; altri, più piccoli, sono venuzze che fanno capo al diaframma. Questi due sistemi di vasi si anastomizzano fra loro mediante una rete di vasellini più piccoli, ma ancora visibili ad occhio nudo.

Una delle terminazioni portali, di volume alquanto più considerevole delle altre, dopo avere distribuiti rami secondari nel legamento, si anastomizza a pieno canale, con uno dei tronchi venosi provenienti dal diaframma.

Frammezzo alla rete formata dalle esili diramazioni sanguigne e dai vasi aberranti, si vedono, disseminate per tutto il legamento, e compresse fra le sue pagine, delle piccole isole di colore opaco e molto appiattite, in modo che si riconoscono specialmente per trasparenza.

Al microscopio si rivelano formate di cellule epatiche, e sono disposte specialmente lungo il percorso dei piccoli vasi portali. Esse pure, come i vasi aberranti, si trovano su tutta la estensione del legamento, ma assai più rade e più piccole, in prossimità del diaframma.

Uno solo di questi cumuli di cellule epatiche risalta fra gli altri per le sue dimensioni; ha forma pure molto appiattita, a margini sfuggenti fra le pagine del legamento; misura cm. 1.5 di lunghezza per uno di larghezza, e raggiunge di spessore appena i 2 mm. Risiede nel mezzo del legamento a cm. 2,5 dal bordo del fegato e cm. 2 dal diaframma. Per il suo mezzo passa il ramo di terminazione portale più grande che sopra abbiamo descritto, e che, al suo livello appunto, si anastomizza con uno dei rami venosi che discendono dal diaframma.

L'esame microscopico del fegato non rivela in quest'organo alcuna particolare alterazione. Però avvicinandosi alla porzione esterna ad assottigliata del lobo sinistro si osserva un accentuarsi sempre maggiore di sproporzione fra il tessuto connettivo di sostegno ed il tessuto ghiandolare, dovuta esclusivamente al grande sviluppo dei fasci connettivi porto-biliari. Questi grandi fasci connettivi, che decorrono in varia di-

rezione, ma tutti con una orientazione trasversale, delimitano delle grandi maglie in cui sono contenuti dei lobuli epatici i quali sono affatto normali sia riguardo alla disposizione raggiata delle trabecole epatiche attorno alla vena centrale, sia riguardo alla integrità delle cellule stesse. Vi è in una parola iperplasia di connettivo, ma non si vede mai questo introdursi disordinatamente fra lobulo e lobulo e tanto meno nell'interno di questi a dissociarne gli elementi provocandone alterazioni e degenerazioni più o meno accentuate e diffuse, come avviene nei comuni processi di cirrosi. Qui ancora, al contrario di quanto avviene nella cirrosi, la sproporzione fra connettivo e parenchima epatico, si limita esclusivamente a questo lembo esterno del lobo sinistro.

Nel limite di confine fra i grandi fasci porto-biliari ed i lobuli epatici vi sono delle cellule epatiche che non fanno parte di alcun lobulo, ma stanno allineate in serie più o meno estese di uno o due strati paralleli alla direzione dei fasci connettivi, e sono separate dai lobuli per uno strato più o meno grande di connettivo. Queste cellule probabilmente rappresentano resti di tessuto epatico scomparso, ma non potrei escludere che possano essere residui di trabecole epatiche sfuggite all'orientamento labulare fin dal periodo fetale della lobulazione. Esse sono più abbondanti nei grandi fasci porto-biliari che decorrono immediatamente al disotto del peritoneo sulla faccia inferiore del lobo sinistro.

In questi ultimi sono contenuti dei grossi vasi portali le cui pareti sono collabite ed il lume quasi scomparso, probabilmente in seguito alla compressione che subivano dallo stomaco sottostante, due grossi tronchi biliari il cui lume è letteralmente riempito dalla proliferazione dell'epitelio cilindrico il quale vi si adatta ripiegandosi ed accartocciandosi sopra sè stesso, dei vasi arteriosi beanti, e numerosi vasi biliari minori.

La grandezza eccessiva di questi vasi, sia biliari che portali, significa senza dubbio che l'atrofia della parte corrispondente del lobo sinistro si è compiuta assai tardivamente, e probabilmente anche in un'epoca assai posteriore alla nascita.

Specialmente nelle sezioni longitudinali rispetto alla direzione dei fasci connettivi, si vedono serpeggiare fra il tessuto connettivo numerosi canalini biliari formati da uno strato di cellule cubiche, il quale poggia sopra un esile straterello basale non sempre riconoscibile. Alcuni hanno un lume centrale, altri no. Decorrono sinuosi intrecciandosi fra di loro e comunicano coi canali biliari più grandi. Essi provengono dai lobuli epatici perchè se ne possono vedere distintamente molti insinuarsi fra lobulo e lobulo e perdersi alla periferia di questi. Sono identici per l'apparenza esteriore a quei canalini biliari ben conosciuti e facili a trovarsi nelle cirrosi epatiche (alcooliche), comunissimi nelle cirrosi biliari, e sui quali è ancora quistione se provengano da un processo regressivo delle trabecole di cellule epatiche per diretta trasformazione di queste in piccole cellule cubiche di tipo embrionario ed in-

differente (*Sabourrin*, *Kelsch* e *Kiener*), o da proliferazione di canalicoli biliari interlobulari (*Charcot*, nelle cirrosi biliari), o da un processo di rigenerazione ghiandolare atipica che ricorda lo sviluppo embrionale del fegato (*Ziegler*).

Il fatto, nel caso nostro, che questi vasellini hanno un decorso per lo più molto lungo, e che si vedono discendere dalle zone periferiche intralobulari non è favorevole all' opinione che si tratti di una proliferazione laterale e ramificata dei dotti biliari preesistenti. Meglio si comprendono quali dotti biliari minori, residui dell'atrofia di lobuli epatici, e quindi, come i grossi vasi sopradescritti, quali rappresentanti intraepatici dei vasi aberranti che si trovano fra le pagine del legamento.

Nelle piccole isole lentiformi di sostanza epatica incluse nel legamento non si vede traccia di disposizione lobulare, ma le cellule stanno in serie allineate e sovrapposte di 2-3-4 strati al più. La conformazione di queste cellule è identica a quella delle cellule del fegato e non vi si rilevano segni di alcuna degenerazione.

Solo verso la periferia delle singole isolette, dove le cellule si riducono gradatamente ad un solo strato, si può osservare che nelle più esterne il protoplasma è così diminuito da ridursi ad un sottile alone periferico nel quale il nucleo occupa per lo più una posizione eccentrica. Di alcune più periferiche anzi non rimane più che il nucleo, riconoscibile ancora fra i nuclei del connettivo circostante per la sua forma rotonda o leggermente ovolare, per le sue dimensioni alquanto più grandi e per la disposizione del reticolo cromatico.

Non mi è riuscito mai di vedere un rapporto diretto terminale fra una diramazione di qualche piccolo vaso aberrante e queste serie di cellule epatiche. Benchè esse si trovino per lo più collocate lungo le diramazioni vascolari del legamento, non mi riuscì mai vedere vasi capillari penetrare fra le cellule stesse, le quali invece sono sempre fortemente stipate le une sulle altre. Nè nell' interno delle cellule, nè fra di esse esistono depositi di pigmento biliare [1], ciò che potrebbe mettere in dubbio la conservazione in esse di una certa capacità funzionale, a meno non si voglia ammettere che questo prodotto della loro normale vitalità e funzione venisse via via assorbito per le vie dei succhi degli spazî interstiziali.

La placca più grande è pure essa costituita di elementi epatici. Una disposizione trabecolare distinta e caratteristica di questi elementi anche qui non è più riconoscibile. Negli strati più periferici essi sono stipati ed allineati in serie parallele alle pagine del legamento fra cui

[1] Non ho potuto fare la ricerca del glicogene non avendo opportunamente fissato il pezzo anatomico.

sono inclusi, e poggiano direttamente sopra un sottile strato di connettivo sottosieroso. Manca una vera capsula connettiva che circondi tutta la formazione, ma agli estremi marginali il connettivo sottosieroso, su cui poggiano le cellule epatiche, si continua a formare direttamente il connettivo intralegamentoso; mentre gli strati di cellule epatiche, facendosi sempre più radi si perdono gradatamente nel legamento nel modo stesso descritto per le piccole isole lentiformi.

Nelle parti più centrali della placca le cellule epatiche sono irregolarmente addossate le une alle altre e nemmeno qui si può più riconoscere che formino dei sistemi trabecolari aventi una determinata orientazione, benchè dei tramezzi connettivi che si trovano fra di loro suddividano la sezione in zone che grossolanamente potrebbero paragonarsi a delle lobulazioni (fig. IV). Nelle parti più centrali di queste le cellule epatiche non conservano i loro caratteri normali, ma presentano, in grado talora marcatissimo, uno stato di vacuolizzazione del loro protoplasma, tantochè di alcune di esse non si riconosce più distintamente che il nucleo, ed il protoplasma è quasi interamente scomparso.

Il centro della sezione è occupato da un grosso fascio connettivo in cui sono contenuti un vaso sanguigno piuttosto grande e dei piccoli vasi biliari. È da questo fascio connettivo che partono i tramezzi più piccoli che suddividono la piastra in lobulazioni secondarie raggiungendo il connettivo sottoperitoneale. Il grosso vaso sanguigno appartiene alla continuazione della terminazione portale di cui a suo tempo ho parlato, e che si è visto anastomizzarsi proprio in corrispondenza della piastra con un ramo di una vena proveniente dal diaframma. Dotti biliari decorrono a lato di questo vaso, da cui partono diramazioni secondarie, che insieme a dottolini biliari più piccoli, seguendo i tramezzi connettivi, si portano verso le lobulazioni. A lato della terminazione portale non si vedono sezioni di vasi corrispondenti a terminazioni arteriose che l'accompagnino.

FIGURA IV.

Le due osservazioni testè descritte si differenziano fra loro per molti caratteri che riguardano specialmente la loro conformazione esteriore. La prima infatti, sotto la forma di un nodo ovolare, tutto riunito ed unico, ben delimitato e spor-

gente dal margine esterno del legamento triangolare, da cui riceve vasi sanguigni e biliari, acquista sempre più l'apparenza macroscopica di un organo accessorio ed indipendente, mentre la seconda, a forma di piastra sottile, a margini irregolari e sfuggenti fra le pagine del legamento, e circondata da una quantità di piccoli accumuli di cellule epatiche che non conservano più alcuna disposizione caratteristica, richiama più alla mente l'idea di semplici residui parenchimali, destinati forse anche loro, in un tempo più o meno lontano a scomparire del tutto.

Risiedono bensì tutte e due nel legamento triangolare sinistro; ma la diversa conformazione di questo nei due casi rende ancora evidente nel secondo la continuità e la dipendenza diretta della località, in cui il nodo di sostanza epatica si trova dai resti della capsula che avvolgeva la parte del lobo sinistro atrofizzata; mentre nel primo la conformazione del legamento, che più si avvicina al tipo comune, costituito cioè da una piega peritoneale che si innalza dalla superficie superiore del lobo sinistro, dà anche maggior risalto alla apparente indipendenza dal fegato della inclusione intralegamentosa.

Ma se per contro ci riferiamo a quanto in altro luogo (1) ho avuto occasione di esporre a proposito delle varie conformazioni e dello sviluppo del l. tr. s., questo carattere differenziale fra le due formazioni perde molto del suo valore. Si è visto infatti come durante la formazione di questo legamento possa, a livello della sua zona più esterna, rimanere incluso fra le sue pagine del tessuto epatico, il quale formava direttamente parte della massa del fegato, e come tale evenienza sia da collegarsi coi fenomeni di atrofia che già precocemente si manifestano nel lobo sinistro a tale livello. Ricordando questi fatti noi possiamo essere in grado di spiegarci anche quelle inclusioni intralegamentose di sostanza epatica,

(1) G. Tarozzi, *Osservazioni anatomiche ed embriologiche sopra il legamento triangolare sinistro del fegato.* In corso di pubblicazione nell' Archivio italiano di Anatomia ed Embriologia. Firenze, 1904.

le quali, come appunto nella nostra prima osservazione, sembrano risiedere, per quanto sempre presso il margine libero del legamento, però almeno apparentemente, già al di fuori della continuità delle alette membranose terminali del lobo sinistro.

Nelle due formazioni da noi descritte troviamo però ancora altri caratteri che si corrispondono in entrambe, in modo che permettono già per se stessi di poterle fra loro avvicinare e considerare sotto un unico punto di vista riguardo al loro vero significato anatomico ed alla loro origine. Entrambe sono in località ove è comune reperto la presenza di vasi biliari aberranti, e giacciono appunto attorniati da una rete di tali vasi, coi quali i dotti biliari delle due formazioni hanno stretti rapporti di continuità. A tutte e due giunge un ramo di terminazione portale che vi distribuisce dei rami secondarii e si continua oltre di esse verso il diaframma. Mancano entrambe di una capsula connettiva propria ed indipendente, poichè tanto nella prima che nella seconda è il connettivo intralegamentoso che allargandosi accoglie nel suo seno il tessuto epatico, lo circonda da ogni parte e manda direttamente dei setti nell'interno della formazione che ne suddividono la sostanza epatica in lobulazioni più o meno perfettamente costituite, e nei quali decorrono i vasi sanguigni e biliari che ad esse si distribuiscono. La disposizione lobulare, assai più completa nella prima, è però in entrambi i casi difettosa. E finalmente, gli elementi epatici di cui sono costituite sono nell'una e nell'altra identici a quelli del fegato, poichè, a parte le alterazioni trovate nel primo e dovute alla cirrosi ed alla infezione acuta generale, sia la riduzione della zona protoplasmatica osservata in alcuni degli elementi epiteliali, sia, nel secondo caso, la rarefazione vacuolare del protoplasma delle cellule più centrali delle lobulazioni, sono da ritenersi quali caratteri solo parziali e secondariamente acquisiti, di indole atrofica o degenerativa, dipendenti dalle condizioni anormali e poco favorevoli in cui questo tessuto si è trovato rispetto alla circolazione sanguigna necessaria per la sua fisiologica conservazione. Per cui mi sembra, dopo quanto

ho fin qui detto, di potere comprendere tutti e due questi casi nel quadro di quelle formazioni conosciute come *fegati accessori*, e di doverli considerare, a lato dei vasi aberranti, come residui di quella parte del lobo sinistro che cade normalmente in atrofia. E non credo improbabile che fatti analoghi a quelli che si svolgono e che spiegano le inclusioni del l. tr. s., possano anche valere per la interpretazione di quelle trovate qualche volta nel legamento sospensore ed in altri legamenti o setti membranosi sulla faccia inferiore o presso l' ilo del fegato.

Certo però bisogna ammettere che è solo in condizioni eccezionali che una di queste inclusioni embrionali o parte di essa potrà permanere non solo, ma anche continuare a crescere parallelamente al fegato, del quale però rappresenterà sempre soltanto una immediata dipendenza, pur presentandosi ad un esame superficiale come una formazione autonoma e soprannumeraria.

E quali siano le condizioni o la condizione necessarie a determinarne la sopravvivenza e l'ulteriore sviluppo, non è certo facile poter definire: tuttavia una circostanza di fatto, che emerge assai chiaramente dalle mie osservazioni, merita a questo proposito di essere messa in speciale rilievo, perchè, quante volte essa si ripetesse come un avvenimento costante in ulteriori constatazioni, potrebbe anche da sola dare completamente la chiave del fenomeno. In entrambe le nostre osservazioni abbiamo visto arrivare fino al tessuto epatico incluso un ramo di terminazione portale che in esso mandava delle diramazioni secondarie. Nella prima osservazione, come già fu detto, fu reciso il legamento in vicinanza della sua inserzione diaframmatica nell' asportare il fegato, per cui nell' esame successivo del pezzo anatomico abbiamo solo potuto constatare che il ramo portale, dopo aver mandati rami secondari al tessuto epatico incluso, in immediata vicinanza del quale decorreva, si continuava al di là di esso, accompagnato da vasi biliari aberranti, mantenendosi sempre di un calibro abbastanza cospicuo. Data la grande vicinanza del diaframma al punto in cui questo vaso fu reciso, è assai probabile che

contraesse comunicazioni o dirette o con interposizione di una rete di vaselini più piccoli, con rami venosi provenienti dal diaframma stesso.

Nella seconda osservazione invece, in cui fu asportata col fegato anche la parte del diaframma corrispondente alla inserzione del legamento sinistro, i rapporti della terminazione portale con un sistema di venuzze periferiche, si sono potuti vedere nel modo più distinto, quali sono riprodotti nella fig. III, e sulla cui descrizione non torno per non fare ripetizioni inutili. Il modo di anastomizzarsi a pieno canale della terminazione portale con uno dei rami venosi che si portano verso il diaframma, può far ricordare un'altra simile anastomosi osservata dal *Sappey* fra una terminazione della porta ed una delle porte accessorie dal *Sappey* stesso descritte nella parte anteriore del legamento sospensore.

Nel nostro caso si potrebbe a tutta prima parimenti pensare, che la sopravvivenza di un residuo della sostanza epatica fosse in parte dovuta alla eccezionale presenza di una porta accessoria, per mezzo della quale questo residuo rimasto separato dal fegato avesse potuto continuare ad essere alimentato; e ciò tanto più poteva sembrare verosimile, perchè non è fuori del caso pensare che l'atrofia che il lobo sinistro ha subito in questo ed in altri casi di analoga disposizione per la compressione da parte degli organi vicini (specialmente fra lo stomaco ed il cuore), fosse dovuta per gran parte all'ostacolata permeabilità dei vasi, a danno della sufficiente nutrizione delle cellule epatiche. Però abbiamo visto che nella nostra osservazione si potevano seguire queste venuzze nel loro decorso dal legamento triangolare fin sopra il diaframma, ove entravano direttamente a far parte della rete venosa affluente delle diaframmatiche inferiori. Esse si devono perciò ascrivere piuttosto a quel sistema di venuzze che in questa regione appunto il nostro *Calori* descrisse [1], ed assai più propriamente denominò *vene sopraepatiche accessorie*, nelle quali indubbia-

[1] CALORI, *Sulle comunicazioni della vena porta con le vene generali del corpo.* (R. Acc. delle Scienze dell'Istituto di Bologna, 11 novembre 1888).

mente il sangue decorre centrifugamente rispetto al fegato. In quale rapporto genetico poi stessero fra loro questi due sistemi vascolari, terminazione portale e vena sopraepatica accessoria, se cioè queste ultime così abnormemente sviluppate abbiano dato occasione alla persistenza di un ramo portale fino in questa regione, offrendo ad esso un facile deflusso non più possibile per la via delle sopraepatiche normali collabite o scomparse col processo atrofico, oppure invece se esse stesse si siano così sviluppate secondariamente alla persistenza di pervietà del ramo portale, di cui gradatamente divennero quasi esclusive vie di deflusso, io non saprei dire. Constato solo che in entrambe queste osservazioni, per mezzo di una diramazione portale, il sangue della circolazione epatica poteva arrivare fino al tessuto epatico incluso e provvedere alla sua nutrizione; che questo ramo si continuava al di là della inclusione stessa, dove, nel caso che a questo scopo si è potuto esaminare, esso contraeva rapporti diretti anastomotici colla circolazione venosa sottodiaframmatica. Dati questi rapporti vascolari, non mi sembra illogico ritenere che in questi casi particolari la sopravvivenza di isole più o meno estese di tessuto epatico possa essere messa in intima connessione con la persistenza di questi rami terminali della vena porta, capaci di trovare una via di deflusso in connessioni accidentali col sistema venoso delle sotto-diaframmatiche. Certo non è da escludersi a priori che anche per mezzo di altri meccanismi vascolari possa occasionalmente essere assicurata la nutrizione di isole epatiche sfuggite al normale processo di atrofia nel seno del legamento triangolare o di parti similari; ma se, ripeto, circostanze di fatto identiche a quelle da me rilevate in queste due osservazioni si mostreranno attive in osservazioni ulteriori, questa constatazione potrà assurgere al valore di caùsa unica e sufficiente per la interpretazione genetica di queste formazioni, che con linguaggio bastantemente improprio vanno ancora nella scienza sotto il nome di fegati accessorî.

E riassumendo, mi sembra dalle osservazioni fatte poter conchiudere:

1°. Le formazioni conosciute sotto il nome di *fegati ac-*

cessorî che furono diverse volte trovate in corrispondenza di alcuni legamenti del fegato, e specialmente del legamento triangolare sinistro, non devono per nessun lato essere confuse coll'adenoma solitario, pure esso formazione rara e congenita, ma sempre intraepatica, e dalla quale per molti caratteri possono essere radicalmente distinte.

2°. Queste formazioni estraepatiche, sia che si trovino propriamente fra le pagine del legamento triangolare sinistro sia che risiedano in quelle parti di esso che risultano dai resti capsulari dell'atrofia del lobo sinistro, non possono avere il significato nè embriologico nè anatomico di organi accessorî, ma semplicemente di resti del parenchima del fegato embrionale già costituito, i quali sono sfuggiti all'atrofia che il fegato subisce in determinate regioni durante il suo sviluppo, e che per particolari condizioni opportune hanno potuto continuare a crescere assumendo le parvenze esterne di organi accessorî.

3°. Se i fatti constatati nelle due osservazioni che formano oggetto di questo studio si ripeteranno con norma costante in osservazioni ulteriori, è con tutta probabilità da ritenersi che la ragione di essere di queste formazioni sia da ricercarsi sulla persistenza di terminazioni portali in più o meno diretta comunicazione col sistema venoso sotto-diaframmatico, condizione che assicurando una valida circolazione di sangue portale ad isole epatiche situate nel dominio diretto di distribuzione di questi vasi, sarebbe sufficiente ad impedire non solo che tali isole più o meno estese di parenchima epatico vadano incontro al normale processo di atrofia, ma ad assicurarne forse anche uno sviluppo ulteriore.

DALL'ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO
DIRETTO DAL PROF. A. TRAMBUSTI.

SULLA TOSSICITÀ DEGLI ASCARIDI.

DOTT. A. COSENTINO.

Prima che si pubblicassero i lavori di *Calamida* e *Messineo* (1), di *Mingazzini* (2), di *Cao* (3) e di altri sul veleno degli elminti, io avea intrapreso, fino dal 1900, come complemento allo studio della tossicità dei vermi intestinali, che passava per dimostrata, una serie d'esperienze per studiare le alterazioni degli organi nervosi centrali, del fegato, della milza e dei reni negli animali, a cui inoculava un estratto di vermi intestinali.

In tali esperienze mi servii di un estratto acquoso di ascaridi, presi da suini, uccisi nel macello pubblico di Palermo. Questo estratto era ottenuto, triturando in un mortaio con soluzione fisiologica sterilizzata un dato peso di vermi, lavati precedentemente ed abbondantemente in acqua distillata, e filtrando la poltiglia, che ne risultava. Si praticavano tutte le maggiori cautele di pulizia, però certamente da esse non poteva presumersi di avere un estratto amicrobico.

Le esperienze furono varie, praticate in cavie, conigli,

---

(1) MESSINEO e CALAMIDA, *Sul veleno delle tenie.* (R. Accademia di Medicina di Torino, 28 giugno 1901).

(2) MINGAZZINI, *Ricerche sul veleno degli elminti intestinali.* (Rassegna internazionale di Medicina moderna, anno II, 1901).

(3) CAO GIUSEPPE, *Ancora sulla pretesa tossicità degli elminti intestinali.* (Riforma medica, 1901, p. III, N. 67, 68, 69).

cani, a cui, a seconda del peso, si inocularono quantità varie d'estratto da $^1/_8$ di cc. sino ad 1-2 cc.

Degli animali alcuni morirono dopo 24-48^h dall'iniezione, altri vissero sino ad 8 giorni, e furono sacrificati.

Gli animali presentarono dopo le iniezioni, praticate sotto cute, ora lentezza nei movimenti, ora svogliatezza nel mangiare, ora accasciamento.

Alla sezione si riscontrarono al sito delle iniezioni delle masse bianco-giallastre, che avean l'aspetto di masse caseose, e che all'esame microscopico risultarono formate da pochi leucociti in metamorfosi granulosa e prevalentemente da *detritus*.

In qualche caso le colture, praticate dal materiale suddetto, riuscirono sterili, in altri casi si svilupparono poche colonie di stafilococco piogene aureo.

Questo fatto mi fece nascere il sospetto che la morte degli animali potesse dipendere da una eventuale infezione, piuttosto che da intossicazione.

In questi animali col metodo di *Golgi* e con quello di *Nissl*, non trovai evidenti alterazioni nel sistema nervoso centrale. Nel fegato e nella milza trovai fatti spiccati d'iperemia, e alterazioni più rilevanti osservai nei reni. I glomeruli si presentavano per lo più in condizioni normali, invece i canalicoli, e specialmente la sezione contorta; presentavano alterazioni varie, che dal semplice rigonfiamento torbido arrivavano alla degenerazione grassa dell'epitelio di rivestimento, che in qualche punto si presentava ora sollevato dalla base d'impianto, ora completamente distaccato, e caduto nel lume canalicolare.

Questi fatti, se si potevano mettere in rapporto con l'azione nociva delle proteo-albumine, contenute nell'estratto dei vermi, che si doveano principalmente eliminare attraverso l'emuntorio renale, potevano però lasciare il dubbio nell'osservatore che fossero una conseguenza di una infezione acuta, prodotta dai germi, che si fossero inoculati insieme con l'estratto dei vermi.

Per togliere un'obbiezione tanto seria era necessario iniettare estratti, sulla sterilizzazione dei quali si potesse sino ad un certo punto essere sicuri.

Non potei per parecchio tempo ultimare queste ricerche per fatti indipendenti dalla mia volontà.

Frattanto comparvero dei lavori, i quali però riferivano risultati fino ad un certo punto contraddittori. Così per es. il *Cao*, praticando molteplici esperienze, e sterilizzando in vario modo gli estratti, negò ai vermi intestinali alcuna azione tossica. Più recentemente, tra gli altri, il *Cattaneo* (1) comunicò all'Associazione medico-chirurgica di Parma alcune sue ricerche, tendenti ad attribuire agli ascaridi un potere tossico.

Ho creduto quindi non privo d'interesse di completare le mie precedenti ricerche, e di comunicarne i risultati.

Per avere estratti d'elminti, possibilmente sterili, non ho creduto opportuno servirmi di estratti, passati per es. alla candela *Chamberland* o *Berkefeld*, perchè è ormai dimostrato che il filtro arresta, o per lo meno neutralizza una parte delle tossine. Si sa anche che la sterilizzazione con il vapore circolante alla semplice pressione atmosferica può alterare notevolmente gli stessi veleni.

Ho creduto quindi più conveniente servirmi di estratti, che si ottenevano mediante le cautele più scrupolose di pulizia, ed a cui aggiungeva del tachiolo alla proporzione 1 $^{oo}/_{oo}$ parecchie ore prima di usarlo. Per l'azione battericida così evidente del tachiolo si poteva esser sicuri che i germi, eventualmente contenuti nell'estratto, o fossero distrutti, oppure perdessero la loro virulenza.

Le mie esperienze, praticate su conigli, che pesavano da 1300 a 1500 gr., furono continuate per un tempo abbastanza lungo, che in qualche caso raggiunse circa 3 settimane. In principio iniettai pochi c.c. d'estratto, che aumentai gradatamente, ed in generale ho potuto vedere che gli animali, così trattati, se si toglie una sensibile diminuzione del loro peso, sopportano senza disturbi rilevanti dosi relativamente forti di estratto, corrispondenti in qualche caso a 20-30 gr. in peso di ascaridi.

(1) CATTANEO, *Sulla tossicità degli ascaridi.* (Associazione medico-chirurgica di Parma, 13 marzo 1903).

Ho praticato contemporaneamente l'esame delle urine e del sangue. Le urine in qualche esame praticato non presentarono niente di patologico. L'esame del sangue dètte risultati vari. Nella maggior parte dei casi si ebbe una iperleucocitosi di media intensità. Tale iperleucocitosi fu specialmente evidente nelle ultime esperienze, in cui si ebbero dei valori oscillanti fra 10,000 e 18,000 globuli bianchi. Riguardo alla formola leucocitaria si è avuto quasi costantemente una accentuata mononucleosi, che è stata specialmente evidente negli ultimi giorni delle esperienze. Classificando i mononucleati in grandi, medi e piccoli, ho avuto che i grandi sono stati piuttosto rari, i medi sono oscillati intorno al 5 °/₀, i piccoli intorno al 53 °/₀. Le cellule eosinofile in molti esami sono state assenti, in media ho potuto avere una percentuale del 0,32 °/₀. La mononucleosi inoltre lieve in principio, è aumentata gradatamente negli ultimi periodi.

Non credo però che tali risultati si possano attribuire esclusivamente all'iniezione degli elminti. Perchè, a parte il fatto che per affermare ciò con sicurezza bisognerebbero più lunghe indagini, condotte giorno per giorno, mi preme far noto che anche nell'esperienza di controllo, praticata con le sole iniezioni di tachiolo, si ebbe iperleucocitosi ed una formola leucocitaria quasi simile alle esperienze precedenti.

Non credo quindi di potere attaccare molta importanza ai risultati dell'esame del sangue, e piuttosto richiamo l'attenzione sulla diminuzione progressiva del peso degli animali, che in qualche caso arrivò sino ad $^1/_6$ del totale. Ciò non si notò nell'esperienza di controllo, in cui s'iniettò del tachiolo nella stessa quantità e nella stessa soluzione, in cui si trovava negli estratti.

In due casi si ebbe parecchie ore dopo l'iniezione e nel 20° e 21° giorno d'esperimento la morte degli animali, i quali erano già molto denutriti. Le culture del sangue delle orecchiette risultò sterile, invece quello della milza dette sviluppo a colonie di *bacterium coli* e di *micrococcus piogenes albus*.

Credo quindi che in questi casi la morte sia stata cagionata da una infezione mista, dovuta a questi microrgani-

smi, che ebbe campo di potersi agevolmente espletare per il leggero stato cachettico, in cui erano ridotti gli animali d'esperimento.

Credo quindi di potere conchiudere che gli ascaridi non contengano un veleno specifico fortemente tossico.

La diminuzione di peso potrebbe dipendere dalla tossicità, che ciascun tessuto organico possiede, e che si esercita specialmente, quando venga introdotto direttamente nel corpo di un animale eterogeneo.

Tali risultati contrastano apparentemente con la Clinica, che attribuisce speciali disturbi all'elmintiasi. Certamente i risultati ottenuti riguardano soltanto gli animali da esperimento, e non potrei avere perciò la pretesa di affermare che gli elminti non possano contenere eventualmente sostanze tossiche elettive per l'uomo. Però, volendo conciliare i risultati sperimentali con la clinica, non sarebbe forse fuor di luogo pensare ad un meccanismo differente, con cui tale azione elettiva si svolgerebbe.

Sotto questo punto di vista sarebbe interessante di studiare le variazioni della tossicità del contenuto intestinale per la presenza degli elminti, che potrebbero, sia per la presenza del loro contenuto batterico, sia per qualche altro meccanismo, che per ora ci sfugge, rendere più spiccata tale tossicità.

Marzo 1904.

[Dall'Istituto di Materia Medica e Farmacologia
della R. Università di Parma].

COME SI MODIFICHI LA SENSIBILITÀ GUSTATIVA PER LE PICCOLISSIME DOSI DEGLI ANESTETICI LOCALI.

Ricerche sperimentali

della Dott. PALMIRA FERRARI, Assistente.

I.

Ho fatte esperienze per vedere quale azione esercitassero sulla sensibilità gustativa le debolissime soluzioni di cocaina, eucaina β, cloralio idrato, cloroformio ed alcool.

Esperimenti fatti in questo laboratorio dalla signorina *E. Gardella* hanno dimostrato che soluzioni di acido fenico portate in contatto della mucosa boccale e lasciatevi per 10′ determinano un aumento della sensibilità gustativa a tutti i sapori. Ma durando l'applicazione di soluzioni forti si ha, dopo un aumento iniziale, un ritorno al normale e quindi una diminuzione della sensibilità gustativa. E questi risultati, messi in rapporto cogli esami istologici fatti sulla mucosa, sono stati interpretati nel senso che mentre le piccole dosi portano l'azione loro sull'epitelio, il quale, leso, oppone minore resistenza al passaggio delle molecole sapide, donde aumento della sensibilità gustativa, fatti questi che ricordano le esperienze di *Galeotti;* a dosi alte invece l'acido fenico agisce anche sulle terminazioni nervose gustative, diminuendone la sensibilità.

Colle mie esperienze ho cercato di stabilire, se questa osservazione relativa all'acido fenico si possa generalizzare per altre sostanze capaci di modificare la sensibilità gustativa.

II.

Esperimenti sulla cocaina.

I lavori di *Knapp* avevano dimostrato che la sensibilità gustativa viene completamente abolita dalla cocaina. Lo stesso fatto era stato asserito da *Secchi*. Ma *Aducco* e *Mosso U.* non credettero che così fosse, poichè dalle loro esperienze era risultato che la cocaina sopprimeva la sensibilità ai sapori amari, e non aveva alcuna influenza sugli altri sapori. Anche *Kiesow* aveva dimostrata l'azione depressiva della cocaina sul gusto. Ma tutti questi autori esperimentavano con soluzioni molto forti di cocaina (2 °/₀ — 4 °/₀), epperò le loro condizioni sperimentali differivano dalle mie. *Aducco* e *Mosso* avevano anche parlato di deboli soluzioni di cocaina, che, secondo gli AA. bastavano ad impedire la percezione dei sapori amari poco intensi. Senonchè io non so — poichè essi non lo dicono — quali furono le più deboli soluzioni usate da detti autori. Le soluzioni più deboli usate da *Kiesow*, le quali — osservo fin d'ora — diminuivano soltanto, non sopprimevano la sensibilità all'amaro, furono le mie maggiori, e conseguentemente fu ben diverso il loro comportamento.

La tecnica semplicissima per i primi esperimenti sulla cocaina e per i seguenti sulle altre sostanze, fu sempre la stessa. All'individuo determinavo dapprima la soglia normale, dando a tenere in bocca all'individuo stesso 5 cmc. di ciascuna delle soluzioni sapide per 25-30 secondi ed intercalando ciascuna di queste gustazioni con altrettanta quantità di acqua stillata che doveva servire di confronto e per lavaggio.

Poi gli facevo tenere in bocca 15 cmc. della soluzione di cocaina da sperimentare per 5′; passati i quali determinavo di nuovo la soglia, tenendo conto in questa, come nella prima determinazione, della sensazione prima data dalla sostanza ap-

pena giunta in contatto della mucosa boccale. L' individuo era sano ed intelligente; non sapeva prima qual sapore avrebbe dovuto sentire.

Le soluzioni sapide per la determinazione della soglia ed anche quelle di cocaina avevano una temperatura di 37° circa. Gli esperimenti si facevano possibilmente la mattina a digiuno o in ore lontane dal pasto.

Dopo alcuni esperimenti preliminari su diversi individui, i quali dimostrarono in modo indiscutibile che le debolissime soluzioni di cocaina dànno innalzamento della sensibilità gustativa ai sapori, amaro (cloridrato di chinina) e dolce (zucchero di canna), volli determinare sovra uno stesso individuo come variasse l'azione della cocaina sulla sensibilità gustativa col variare della concentrazione delle soluzioni di cocaina. Ed esperimentai solo sul sapore amaro, come quello che dagli studi precedenti risultava il più sicuramente influenzato dalla cocaina. Le condizioni sperimentali ed i risultati sono riassunti nella seguente tabella I. E perchè si potessero direttamente confrontare le variazioni prodotte dalla cocaina sulla sensibilità gustativa nei vari individui, ho presa per unità di misura la sensibilità normale, supposta questa uguale a 1.

I valori della colonna *f* della tabella I ci rappresentano così la media della variazione della soglia in tre individui dopo l'applicazione di soluzioni di cocaina sempre più forti, i quali valori trovansi esposti graficamente nella tavola annessa alla presente nota. Dalla colonna *f* della tavola I, e dalla grafica corrispondente si vede, che con soluzioni debolissime, 3-9-15 decimillesimi $^0/_{00}$ la soglia della sensibilità presenta una forte diminuzione: con soluzioni della concentrazione 21 decimillesimi $^0/_{00}$ la soglia della sensibilità è sempre in diminuzione quantunque tenda verso il normale. Con soluzioni della concentrazione 29 decimillesimi torna normale: con concentrazioni maggiori, 90 decimillesimi, la soglia s' innalza oltre il normale, ma leggermente finchè con concentrazioni da 90 decimillesimi di grammo-molecola in su s' innalza rapidissima, fino all' insensibilità.

TABELLA I. — **Esperimenti colla cocaina all'amaro.**

Individuo. Sesso — Età	Soglia normale °/oo	Concentrazione della cocaina in diecimillesimi di gr. mol. °/oo	Soglia dopo l'applicazione °/oo	Fatto 1 normale	Media
a)	*b)*	*c)*	*d)*	*e)*	*f)*
P. F., f., 25. a.	0.01 / 0.015		0.005	0.33	
G. M., m., 27 a.	0.015	3	0.006	0 40	0.39
G. B., m., 23 a.	0 018		0 008	0 44	
P. F.	0.01		0 008	0.80	
G. M.	0 08	9	0.006	0.60	0.63
G. B.	0.018		0.009	0.50	
P. F.	0.01		0 005	0.50	
G. M.	0.015	15	0.005	0.33	0 40
G. B.	0.018		0.007	0.38	
P. F.	0.01 / 0.015		0.01 / 0.015	1	
G. M.	0.02	21	0.015	0 75	0.86
G. B.	0.018		0.015	0.83	
P. F.	0.015		0.015	1	
G. M.	0.007	29	0.007	1	1
G. B.	0.018		0.02	1 1	
P. F.	0.015		0.018	1 2	
G. M.	0.015	90	0.015	1	1.10
G. B.	—		—		
P. F.	0.01	150	0.028	2.8	2.7
G. M.	0.01		0.025	2.5	

Esperimenti sull'eucaina β.

Con una serie di esperimenti analoghi a quelli di *Kiesow*, *Fontana* aveva per l'eucaina β dimostrata un'azione intensa depressiva, specie sulla sensibilità all'amaro, pure forte per il dolce, assai minore per il salato e per l'acido. Il valore minimo delle soluzioni di eucaina β usate da *Fontana* fu 0.5 °/₀;

questa fu la più forte adoperata nelle mie esperienze, e le soluzioni furono equimolecolari a quelle della cocaina.

Essendo oramai abbastanza edotta del modo di comportarsi di queste debolissime soluzioni, mi sono per l'eucaina β limitata a fare esperimenti sopra un solo individuo. I risultati sono riportati nella tabella II, in modo analogo a quello che si è fatto per la cocaina.

TABELLA II. — **Esperimento sull'eucaina β all'amaro.**

Individuo Sesso — Età	Soglia normale °/oo	Concentrazione dell'eucaina in decimillesimi di gr. mol. °/oo	Soglia dopo l'applicazione	
			°/oo	Fatto 1 normale
a)	b)	c)	d)	e)
A. A., f., 19 a.	0.005	3	0.0009	0.18
	0.004	9	0 001	0.25
	0.004	15	0.0015	0.37
	0.004	21	0.002	0.50
	0.004	29	0.003	0.75
	0.005	90	0 004	0.80
	0.004	150	0.007	1.75

L'aumento della sensibilità determinato dalle debolissime soluzioni di eucaina β è grandissimo. La soglia presenta la massima diminuzione colla più debole soluzione, 3 decimillesimi: poi la vediamo gradatamente tendere verso il normale a 21, 29 decimillesimi: da 29 in su aumenta lentissimamente, restando sempre sotto il normale: da 90 in su l'aumento della soglia diventa rapidissimo e tende all'insensibilità. Ciò risulta molto bene dalla grafica riportata, messa in confronto con quella della cocaina.

Esperimenti sul cloralio idrato.

Le soluzioni di cloralio idrato furono equimolecolari a quelle di cocaina ed eucaina β.

I risultati ottenuti sono quelli della tabella III, riassunti come quelli delle esperienze precedenti.

TABELLA III. — **Esperimenti col cloralio idrato all'amaro.**

Individuo. Sesso — Età	Soglia normale °/oo	Concentrazione del cloralio in decimillesimi di gr. mol. °/oo	Soglia dopo l'applicazione °/oo	Soglia dopo l'applicazione Fatto 1 normale
a)	b)	c)	d)	e)
M. G., m., 27 a.	0 008	8	0.003 0.004	0.37
	0 01	9	0.004	0 40
	0 01	15	0.005	0.50
	0.009	21	0.007	0.77
	0.009	29	0.009	1
	0.009	90	0.009 0.01	1
	0.009	150	0.015	1.6

Dalla colonna *e* della tabella III e dalla grafica corrispondente risulta che col crescere della concentrazione di cloralio le variazioni della sensibilità decorrono in modo analogo che colle diverse concentrazioni di cocaina ed eucaina β.

Esperimenti sul cloroformio.

Per il cloroformio, a causa della difficoltà di farne soluzioni a concentrazioni esatte, adoperai una soluzione satura. E feci tre soli esperimenti, i cui risultati sono riassunti nella tabella IV.

Tabella IV. — **Esperimenti fatti con soluzione satura di cloroformio all'amaro.**

Individuo Sesso — Età	Soglia normale °/oo	Soglia dopo l'applicazione.		
				Fatto 1 normale
P. F., f., 25 a.	0 009	subito dopo	0.003	0.33
		dopo 20′	0.006	
		dopo 35′	0.007	
G. E., f., 28 a.	0 004	subito dopo	0.001	0 25
		dopo 10′	0.002	
		dopo 25′	0.002	
		dopo 40′	0.003	
		dopo un'ora	0 004	
M. G., m., 27 a.	0.015	subito dopo	0.005	0.33
		dopo circa un'ora	0.015	

Da questa tabella risulta che la soluzione satura di cloroformio si comporta come le debolissime soluzioni di cocaina, eucaina β, cloralio idrato.

Esperimenti sull' alcool.

Mentre le sostanze precedenti potevano essere considerate solo come medicamento, ciò che infatti io feci, nel caso dell' alcool potevo prendere in considerazione: il medicamento e le bevande alcooliche.

Per il primo caso feci soluzioni debolissime. Di soluzioni alcooliche e della loro influenza sul senso del gusto si era occupato *Ehrsam*, ma le sue erano soluzioni al 20 °/o : le soluzioni mie debolissime furono al 0. 3, 0, 5, 0,7 °/o. I risultati sono riassunti nella tabella V.

Dalle poche esperienze fatte risulta che tali soluzioni debolissime di alcool lasciate per 5′ sulla mucosa boccale, determinano aumento della sensibilità gustativa all' amaro, come le debolissime soluzioni di cocaina, eucaina β, cloralio idrato, cloroformio.

TABELLA V. — **Esperimenti coll'alcool all'amaro.**

Individuo Sesso — Età	Soglia normale °/₀₀	Concentrazione dell'alcool °/₀	Soglia dopo l'applicazione °/₀₀	Fatto 1 normale
M. G., m., 27 a.	0.005	0.3	0.003	0.60
	0.005	0.5	0.002	0.40
	0.005	0.7	0.002	0.40

Nel secondo caso, cioè circa le bevande alcooliche, avevo per iscopo di vedere come la presenza di alcool in un liquido sapido fosse capace di modificare la sensibilità gustativa. Ricerche con questo indirizzo, per quanto mi constava, non erano ancora state fatte e mi pareva dovessero avere interesse da diversi punti di vista: dal lato farmacologico poichè l'alcool spesso si adopera come correttivo o veicolo di diversi sapori e per l'uso frequente delle bevande alcoolico-amare e alcoolico-zuccherine, dal lato fisico chimico per le modificazioni che lo stato fisico-chimico di una soluzione può subire per la presenza di alcool, dal lato fisiologico per le questioni di psico-fisica circa la stimolazione sensoriale duplice e le sensazioni gustative che ne risultano.

Le soluzioni fatte in questo caso erano al 10 °/₀ di alcool, vale a dire la percentuale nei nostri vini comuni.

La tecnica di questi esperimenti fu alquanto diversa dalla tecnica dei precedenti. Esperimentai sempre con 5 cmc. di soluzione ad intervalli di 25″-30″ da una gustazione all'altra. Nella stessa seduta determinavo prima la sensibilità gustativa al sapore che era in esperimento, in soluzione acquosa, poi in soluzioni alcooliche.

I sapori studiati furono i quattro fondamentali. Le soluzioni erano in acqua stillata e bollita di NaCl per il salato, di cloridrato di chinina per l'amaro, di zucchero di canna per il dolce, di acido cloridrico per l'acido. Al solito la tem-

peratura delle soluzioni era di circa 37°: esperimentavo la mattina a digiuno o in ora lontana dal pasto. L'individuo talora sapeva, talora no su qual sapore esperimentavo: tenevo conto della prima impressione percepita.

La tabella VI seguente rappresenta i risultati ottenuti.

TABELLA VI. — **Esperimenti sulle soluzioni idroalcooliche (alcool 10 %).**

	Individuo Sesso — Età	Soglia		
		Soluzioni acquose ‰	Soluzioni idro-alcooliche ‰	Soluzioni idro-alcooliche fatto 1 la sensibilità alle soluzioni acquose
Al salato	P. F., f., 25 a.	0.7	0.7	1
	G. M., m., 27 a.	0.7	1	1.43
	I. F., m., 25 a.	0.9	1.5	1.66
	L. S., m., 39 a.	1.5	2	1.32
	S. G., f., 20 a.	1	1	1
All'amaro	P. F., f., 25 a.	0.03	0.03	1
	M. G., m., 27 a.	0 02	0 02	1
	L. S., m., 39 a.	0.02	0.09	4.5
	I. S., m., 26 a	0 02	0.03	1 45
	S. G., f., 20 a.	0 01	0.006	0.6
All'acido	P. F., f., 25 a.	0.02	0.06	3
	M. G., m., 27 a.	0.04	0.06	1.5
	L. S., m., 39 a.	0 02	0.02	1
	I. S., m., 26 a.	0.02	0.02	1
	E. G., f., 23 a.	0.03	0.03	1
Al dolce	P. F., f., 25 a.	6	3	0 50
	E. G., f., 23 a.	6	3	0.50
	M. G., m., 27 a.	6	3	0 50
	L. S., m., 39 a.	6	4	0.66

Dando ora uno sguardo alle cifre riportate, si può subito osservare come la sensibilità alle soluzioni acquose presenti le più grandi variazioni individuali per il salato, fatto che del resto si può spiegare se noi mettiamo in rapporto la soluzione di NaCl che si mette in contatto colla mucosa boccale e lo stato di questa in rapporto alla secrezione della saliva ed al maggiore o minore afflusso di questa. Le altre soglie

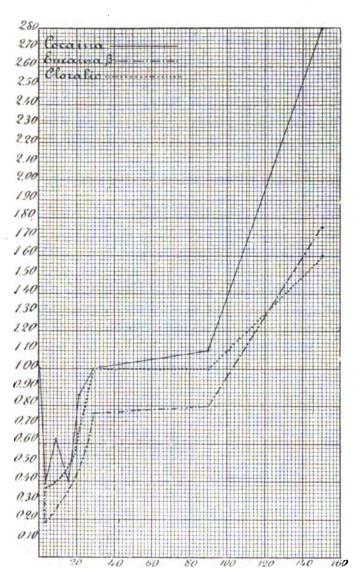
o variano assai poco da individuo ad individuo, come per l'acido e l'amaro, o sono sempre le stesse, come per il dolce.

L'alcool al 10 °/₀ non varia affatto o varia di poco la sensibilità al salato, all'amaro, all'acido, e quando le varia, le diminuisce.

Assai diversamente lo vediamo comportarsi col dolce; con questo vediamo costantemente l'alcool dare un aumento della sensibilità: quindi una soluzione, ad es. al 6 °/₀₀ di zucchero è più dolce quando contiene alcool al 10 °/₀.

Questo fatto è solo lontanamente paragonabile ai risultati ottenuti da *Zunts*, il quale, studiando le sensazioni gustative complementari, come già altri autori avevano fatto, sarebbe venuto alla conclusione che una sostanza amara o salata aggiunta in quantità così piccola da non essere capace di per sè di dare una chiara sensazione gustativa — egli sperimentava con NaCl e chinina — ad una soluzione zuccherina, questa acquista una maggiore intensità ed appare più dolce; ma ne' miei esperimenti l'alcool al 10 °/₀ nelle soluzioni sapide, lasciava benissimo sentire il suo caratteristico sapore *bruciante*.

E per quello che riguarda le sensazioni gustative complementari, credo poter affermare che le soluzioni di cloruro di sodio ed alcool acquistano un sapore che per quanto ricordi molto bene il salato, è tutt'altro che piacevole ed è *suis generis*; le soluzioni alcooliche con acido e quelle con amaro sono più gradite; nelle soluzioni alcooliche zuccherine si direbbe che l'alcool e lo zucchero si completano a vicenda: poichè anche il sapore bruciante dell'alcool, come il sapore dello zucchero, riesce più piacevole.

E ritornando ora agli esperimenti colle debolissime soluzioni di cloridrato di cocaina, eucaina β, idrato di cloralio, cloroformio ed alcool, concludiamo che esse dànno sempre aumento della sensibilità gustativa all'amaro, mentre le soluzioni forti dànno, come è noto, diminuzione. Fra le soluzioni debolissime, le quali dànno aumento della sensibilità gustativa e le forti che dànno diminuzione, vi è una serie di concentrazioni (in gr. mol. °/₀₀ da 29 a 90 decimillesimi) le quali non modificano quasi affatto la sensibilità normale. E questo poi benissimo si è visto col cloralio.

L'aumento della sensibilità prodotto dalle soluzioni debolissime è di breve durata; appena dopo 10′ dall'applicazione della soluzione sulla mucosa boccale, la sensibilità gustativa comincia il suo ritorno al normale, che è sempre completo dopo un'ora circa.

Il fatto dell'aumento della sensibilità è in relazione cogli esperimenti sull'acido fenico e può essere interpretato nel senso che le sostanze anestetiche prima di arrivare alle terminazioni nervose devono attraversare l'epitelio boccale, il quale, leso, oppone minore resistenza ad essere attraversato dalle molecole sapide; in un secondo tempo e con soluzioni maggiori sulle terminazioni nervose viene ad agire l'azione anestetizzante delle sostanze dando i noti risultati.

La lesione dell'epitelio nel caso delle debolissime soluzioni non è però visibile alla semplice ispezione, nè probabilmente dimostrabile al microscopio.

E tutto ciò è in relazione cogli esperimenti di *Galeotti* sulla permeabilità delle membrane uccise dal cloroformio.

L'aumento della sensibilità che si ha a principio e la diminuzione che si ha in fine, che potevano essere interpretati come azione eccitante delle piccole dosi e depressiva delle grandi dosi, viene da me interpretata nel senso che varia a seconda della concentrazione la sede anatomica dell'azione farmacologica.

[Dall'Istituto di Anatomia Patologica di Firenze
diretto dal Prof. G. Banti].

LA MORFOLOGIA DEL SANGUE NEGLI ANIMALI SMILZATI E CON FISTOLA DEL DUTTO TORACICO.

Dott. G. CRESCENZI.

I globuli bianchi del sangue, tenendo conto dei caratteri morfologici e istochimici, vengono divisi in: linfociti - grossi mononucleari - forme di passaggio (da alcuni riuniti ai precedenti) - leucociti a nucleo polimorfo, distinti a lor volta in neutrofili, basofili, eosinofili. Le divergenze sono notevoli relativamente alla loro genesi. Due sono le teorie principali che stanno di fronte: l'unitaria (*Pappenheim*, *Grawitz*, ecc.) e la pluralista (*Ehrlich*, *Denys* ecc.). Secondo la teoria unitaria tutti i globuli bianchi circolanti derivano da uno stesso elemento mononucleato, che genera i linfociti ed i leucociti con granulazioni. Secondo la teoria pluralista esiste tra i linfociti e le altre specie di leucociti una separazione profonda: i primi formano una serie a parte, la *linfatica*, e si generano nei follicoli linfatici; i secondi costituiscono la serie *mielogena* e si generano nel midollo osseo.

Con lo scopo di portare un contributo alla soluzione del problema circa la genesi dei globuli bianchi, il Prof. *Banti* mi ha affidato il compito di una serie di ricerche sperimentali aventi l'intento di studiare la composizione morfologica del sangue negli animali in seguito alla fistola del dutto toracico combinata colla splenectomia.

Queste ricerche avevan per scopo di studiare quali modificazioni si producessero nelle altre specie di leucociti, allorchè fosse impedito o almeno diminuito l'afflusso dei linfociti in circolo. Conosco due soli lavori che si occupano di questo argomento: uno del *Biedl* e *Decastello* (1), l'altro del *Koroboff* (2).

Nel primo credo errata la classificazione dei globuli bianchi essendo raggruppati i linfociti ai grandi mononucleati; un secondo e certo più grave errore trovo nella tecnica, perchè gli animali d'esperimento, come gli autori stessi confessano, morivano per sepsi o per erosione delle grosse vene nella profondità della ferita nel collo, fatti che vengono ad intralciare una esatta interpretazione dei risultati.

Il *Koroboff* nel suo lavoro divide i globuli bianchi in tre categorie: « globuli giovani, maturi e vecchi », parte cioè da un preconcetto genetico e riunisce sotto lo stesso titolo forme che potrebbero essere diverse, ottenendo così risultati confusi ed imbrogliati; inoltre solo una volta ha esaminato il sangue degli animali operati dopo breve tempo dall'operazione.

Come gli Autori precedenti, io pure scelsi i cani per le mie esperienze. Per quanto riguarda la tecnica operativa ho sempre cercato di raggiungere la più scrupolosa antisepsi e gli esiti da me ottenuti sono stati più che soddisfacenti. La narcosi era fatta con etere, previa iniezione di morfina (da 2 a 6 centigrammi a seconda della grossezza dell'animale). La milza si levava da una ferita laparotomica piccola praticata il più possibile in vicinanza della apofisi xifoide; il peduncolo veniva legato con seta grossa passandovi più o meno punti a seconda della sua grossezza, in modo da garantirsi dal pericolo di emorragie; la sutura della parete addominale veniva fatta con seta sottile su tre strati; medicatura asciutta con garza e cotone sterilizzati. Per praticare la fistola del dutto toracico, sempre con tutte le regole dell'asepsi, si faceva a sinistra nel collo sul margine interno dello sternocleidomastoideo una incisione, della lunghezza di circa 8 a 10 centimetri, e scollando i tessuti

(1) Pflüger's Archiv, Bd. 86, 1901.
(2) Arch. russes des Sciences biologiques, Vol. III, 1899.

verso le parti profonde, arrestando anche le piccole emorragie perchè non avessero ad imbrattare il campo operatorio, seguendo la giugulare interna senza isolarla soverchiamente, si arrivava con discreta facilità al punto di confluenza del dutto, il quale poteva essere così messo in evidenza. Osservai che intubando il dutto con una cannula, sia di vetro, che di platino, previamente sterilizzata e bollita in olio di vaselina, i risultati erano poco soddisfacenti, intasandosi la cannula facilmente per le sue piccole dimensioni e favorendo la trombosi del dutto; perciò per mantenere più a lungo il deflusso della linfa ho preferito di legare centralmente il vaso linfatico, tagliarlo poi al di fuori della legatura, e lasciare l'estremo tagliato libero, introducendo però come drenaggio nella ferita un grosso tubo di gomma, non però a pareti troppo rigide, fissato alla ferita stessa possibilmente con un punto in profondità, un altro allo sterno cleido-mastoideo e infine superficialmente alla cute. Fasciatura e medicatura asciutta; lavatura frequente ed abbondante della ferita attraverso il tubo posto a drenaggio.

In un animale solo però, anche con questo metodo, ho potuto avere pervio il dutto per 5 giorni; negli altri il deflusso della linfa cessò da 24 a 72 ore dopo l'operazione per trombosi del dutto stesso. Non ricorsi alle iniezioni di peptone, che pare abbiano un potere anticoagulante sulla linfa, il che mi sarebbe riescito di grande vantaggio, mancandomi dati sicuri sulle alterazioni, che questo metodo poteva dare nella composizione citologica del sangue. Non ho nemmeno mai praticata, come in alcuni suoi esperimenti il dott. *Biedl*, la legatura del dutto, pensando che questo meccanismo per impedire l'afflusso della linfa al sangue, veniva ad ottenerlo, quando nei cani con la fistola cessava lo scolo all'esterno per trombosi del dutto. Non ho mai legati i vasi linfatici a destra nel collo per non complicare di troppo anche la tecnica operatoria, reputando, come d'altra parte le necroscopie hanno confermato, il dutto toracico essere la via principale di afflusso della linfa al sangue.

Nei cani uccisi dopo che si era prodotta la trombosi del dutto, ho trovato sempre un'enorme distensione del dutto

stesso e dei rami afferenti, una succulenza considerevole delle ghiandole; in un caso trovai ascite chilosa. Questi fatti, come pure la contemporanea esilità della vena linfatica, stanno contro la ipotesi che a mezzo di essa si ristabilisca l'afflusso della linfa al sangue.

Per la numerazione dei globuli rossi e bianchi ho adoperato l'apparecchio del *Thoma*, contando sempre un numero di campi più che sufficiente per rendere i risultati per quanto possibile attendibili.

Per le percentuali delle varie specie di leucociti, il sangue disteso sui vetrini coprioggetti veniva fissato al calore, sia a mezzo della lastra di rame per 45″, sia a mezzo della stufa per mezz' ora a 140°.

Come metodi di colorazione ho adoprato l'emallume-eosina, la soluzione del *Chenzinsky* e la triacida dell' *Ehrlich*. In ogni esame sono stati contati almeno 500 leucociti, arrivando anche a 1000 nei casi in cui una forte leucocitosi polinucleare poteva alterare le risultanze date dalla numerazione di una percentuale troppo scarsa degli altri leucociti.

La linfa che si ottiene dalla recisione del dutto toracico è un liquido opalescente, facilmente coagulabile, diverso di aspetto a seconda che l' animale è o no in periodo digestivo, essendo nel primo caso più lattescente e più torbido per goccioline di grasso.

All'esame microscopico il suo contenuto in elementi figurati lo trovai variabile in limiti abbastanza ampi, da 3000 a 7000 globuli bianchi; il numero dei globuli rossi non lo determinai colla numerazione diretta, ma dalla osservazione dei preparati di linfa sui vetrini coprioggetti, colorati con i metodi stessi usati per il sangue: generalmente mi parve assai scarso, cioè di poche unità per cento, quando potei avere la linfa purissima e non mescolata sensibilmente al sangue. Per la qualità dei globuli bianchi si può dire che la grandissima maggioranza è costituita da linfociti in tutto simili e per la morfologia e per le affinità coloranti ai linfociti del sangue circolante.

Mi pare opportuno di premettere alcune parole sulla mor-

fologia del sangue nei cani normali. Si trovano le seguenti varietà di globuli bianchi:

1. *Eosinofili.* — Cellule della grandezza di un comune polinucleato o di grandezza un poco maggiore, a nucleo irregolare polimorfo, colorabile intensamente coll'emallume, mentre col bleu di metilene prende una colorazione un poco più pallida del nucleo dei comuni polinucleati, avvicinandosi più, anche per l'omogeneità sua, a quello dei linfociti. Il protoplasma di queste cellule è provvisto di grosse granulazioni che presentano peculiare affinità per i colori acidi, granulazioni in generale rotondeggianti, che non sempre si trovano abbondantissime, nè nettamente definite, che talvolta sono contenute in numero piuttosto scarso non solo, ma quali zolle di sostanza omogenea a forma irregolare, occupanti una parte più o meno grande del protoplasma cellulare.

2. *Polinucleati.* — Cellule a nucleo irregolare, polimorfo, talvolta multiplo, colorabile intensamente, però non in modo uniforme, sia coll'emallume che col bleu di metilene; il protoplasma loro non si tinge con alcuna delle due succitate colorazioni, ma appare come un disco pallido più o meno esteso, poco rilevabile sul fondo del preparato. Nei preparati fissati per varia durata di tempo e a varie temperature, più o meno intensamente colorati con una soluzione triacida di *Ehrlich*, non mi è mai stato possibile di mettere in evidenza le granulazioni specifiche, quali le descrive nel suo lavoro il *Biedl.*

3. *Grandi mononucleati.* — Cellule ovoidali, più voluminose dei polinucleati, a nucleo vescicoloso grande, di solito situato eccentricamente nel protoplasma cellulare. Il nucleo si colora intensamente coll'emallume, meno col bleu di metilene, apparendo talora come finamente punteggiato e presentante dei vacuoli. Il protoplasma è abbondante, presenta molta affinità per il bleu di metilene, che lo tinge però non in modo uniforme, presentando pur esso in molti casi dei vacuoli piccoli, rotondi, nettamente definiti, a contenuto che non dà la reazione nè del glicogene, nè del grasso.

4. *Linfociti.* — Cellule all'incirca della grandezza di un globulo rosso per la maggior parte, alcune più piccole, altre

di grandezza anche doppia; nelle colorazioni con emallume ed eosina presentano il nucleo intensamente colorato, non però in modo uniforme, contornato da un sottile anello di protoplasma. Questi linfociti appaiono talvolta come se nel nucleo avessero una sottile intaccatura a margini netti, terminantesi quasi ad angolo alla periferia del nucleo; altre volte l'intaccatura è perifericamente più slargata. Questi ultimi hanno generalmente un cerchio di protoplasma un po' più largo che gli altri linfociti. Colla colorazione col bleu di metilene il nucleo di queste cellule appare di colore bleu chiaro, affatto omogeneo, non potendosi in esso nemmeno colla più accurata osservazione vedere alcuna traccia di struttura; alla periferia del nucleo si vede sempre un cerchio di protoplasma più o meno sottile, che si colora intensamente in turchino, a struttura talvolta come finamente granulosa.

5. *Forme di passaggio.* — Cellule della grandezza presso a poco di un comune polinucleato, talvolta di dimensioni maggiori; presentano un nucleo meno intensamente colorabile coll'emallume di quello dei comuni polinucleati, più grosso, direi quasi come rigonfio o a carattere vescicolare. I nuclei sono variamente conformati, raggruppabili però sotto le forme principali di forme a bisaccia, forme a otto, o a salsiccia, a ferro di cavallo, nucleo trilobato e nucleo a *S* italica. Il protoplasma di queste cellule, pur non presentando affinità spiccate per l'emallume, si tinge pallidamente con questo colore. In alcune cellule è fortemente basofilo e col bleu di metilene si colora in turchino.

Non è possibile stabilire una formula leucocitaria del sangue del cane tipica e costante. Nei diversi animali, esaminati sempre a digiuno, si trovano variazioni fortissime, sia nel rapporto reciproco tra le varie specie dei globuli, sia nel quantitativo dei globuli appartenenti alla stessa specie. I globuli rossi oscillano da un minimo di 4,940,000 ad un massimo di 8,360,000: i globuli bianchi variano da un minimo di 7830 ad un massimo di 16,780. Quanto alle varie specie di globuli bianchi, i risultati delle mie ricerche sono i seguenti:

Eosinofili. — Una sola volta non ho trovate cellule eosinofile; negli altri animali hanno variato da un massimo di 910 per mm³ (= 5.8 %) ad un minimo di 159 (= 1.4 %).

Polinucleati. — Da 5,372 polinucleati sopra 7,900 leucociti si va a 10,724 sopra 15,540, pur avendosi una percentuale quasi uguale, cioè del 68 % nel primo caso, del 69 % nel secondo. È però possibile, anche in uno stesso animale, vederli variare dal 65.5 % a 85.5 %.

Grandi mononucleati. — Su parecchi cani, pur avendo tenuti gli animali in osservazione per alquanti giorni esaminando loro più volte il sangue a vari intervalli di tempo, non trovai cellule appartenenti a questa categoria. In altri li vidi oscillare da un minimo di 20 per mm³ (= 0.2 %) ad un massimo di 285 per mm³ (= 1.7 %).

Linfociti. — Forse più che per le altre forme si osservano per i linfociti delle variazioni fortissime nei vari animali, poichè scarsissimi in alcuni animali sia nella percentuale, che nel quantitativo assoluto, in altri sono in quantità tale da influenzare anche il quantitativo totale dei leucociti. Infatti da 5.8 % rispondente a 454 per mm³ si va al 18.5 % (= 2878 per mm³), a 23 % (= 3574 per mm³), a 33.7 % (= 3976 per mm³).

Forme di passaggio. — Anche queste forme nei cani presentano delle variazioni molto spiccate e da 172 per mm³ (= 2.1 %) si arriva attraverso tutti i gradi intermedi ad una cifra di 1996 (= 17.5 %).

Esperienze.

L'esperienze eseguite, assai numerose, si dividono in quattro gruppi, cioè:

1° In un primo gruppo si fecero al collo le incisioni delle parti molli, fino a mettere allo scoperto il dutto toracico, poi, senza tagliarlo, si suturò la ferita. Questi esperimenti avevano per scopo di studiare quale influenza avesse l'atto operativo, in unione alla narcosi, sulla composizione morfologica del sangue.

2° In un secondo gruppo fu eseguita prima la sple-

nectomia e dopo 1-2 giorni fu fatto la fistola del dutto toracico.

3° In un terzo gruppo fu fatto il taglio del dutto toracico e fu lasciata liberamente defluire la linfa dal tronco centrale.

4° In un quarto gruppo fu eseguita contemporaneamente la splenectomia e la fistola del dutto.

Prima di essere sottoposti all'atto operativo, i cani vennero sempre tenuti in osservazione per alcuni giorni e a digiuno venne quotidianamente praticato l'esame del sangue per acquistare notizie sicure sulla loro formula ematologica normale. I cani prima di essere operati vennero tenuti a digiuno per 24 ore.

In ogni gruppo sperimentale i resultati ottenuti furono sempre uniformi; perciò credo inutile esporre tutte l'esperienze eseguite. Mi limito a riferirne alcune.

Gruppo 1°.

Esperienza I. — Cane di grossezza media.

Secondo le regole dell'asepsi viene operato come per la fistola del dutto toracico, sospendendo l'operazione arrivati in vicinanza di questo, senza intraprendere manovre sul dutto stesso. La ferita fu suturata e l'animale tenuto in osservazione per questo giorno e il successivo, in cui volendo passare all'isolamento e recisione del dutto linfatico, l'animale moriva durante l'operazione. Alla necroscopia nulla d'anormale.

Gruppo 2°.

Esperienza II. — Piccolo cane pomero.

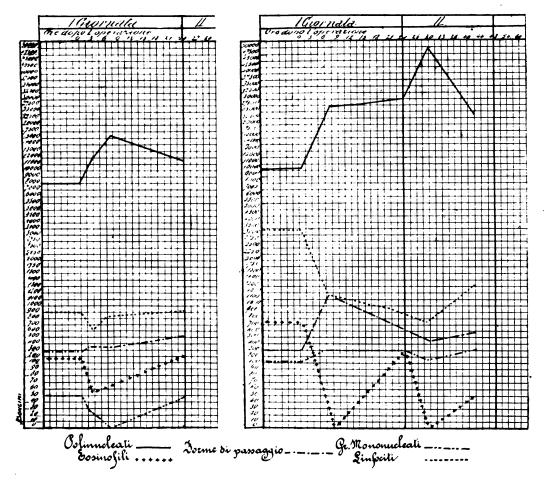
L'animale viene operato di splenectomia. — Dal principio della narcosi alla fine dell'operazione ore 1.

Ventisette ore dopo la prima operazione, all'animale, nella narcosi con etere, viene isolato il dutto toracico e, legatolo centralmente, viene poi reciso subito infuori della legatura, lasciando scolare la linfa nella ferita operatoria che viene drenata con garza; il mattino del giorno successivo il deflusso della linfa cessò. La durata del secondo atto operatorio da principio della narcosi alla fine dell'operazione fu di 1 $^1/_4$ ore.

Tenuto l'animale in osservazione per 24 ore; essendo allora cessato il deflusso della linfa, viene ucciso col cloroformio.

Alla necroscopia vien trovato il dutto linfatico trombizzato; i lin-

fatici viscerali sono fortemente iniettati da un liquido bianco lattiginoso, che in modica quantità si trova del pari libero nel cavo peritoneale —

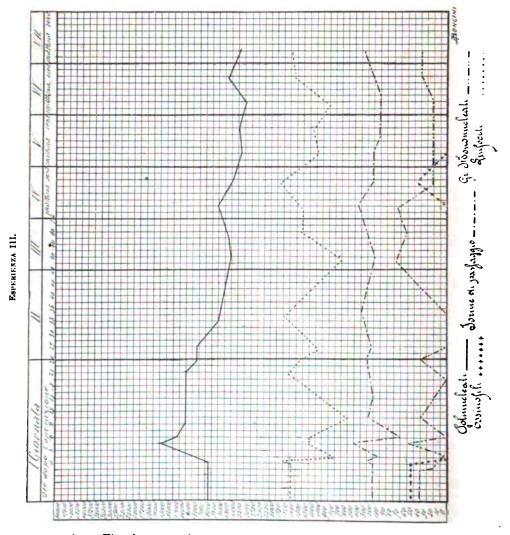
Esperienza I. Esperienza II.

le ghiandole linfatiche, specie quelle del mesenterio, sono più succolente che in condizioni normali.

Gruppo 3°

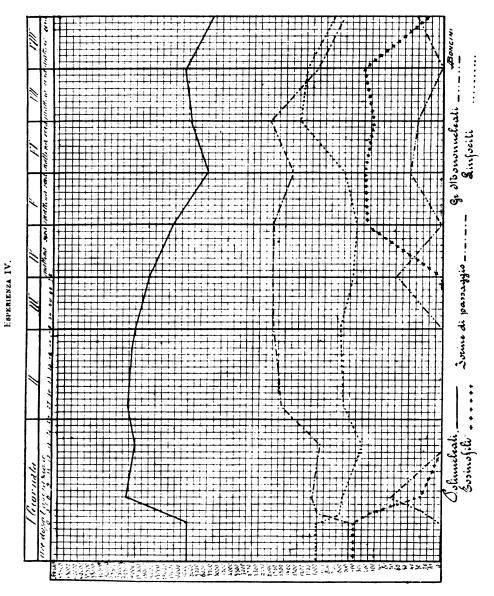
Esperienza III. — Cane grosso mastino.

L'animale vien operato di fistola del tutto toracico. Vengono trovati tre vasi linfatici che si riuniscono in un tronco unico in vicinanza del

punto di confluenza della giugulare colla succlavia dove vanno a sboccare. Legati centralmente i tre vasi linfatici, vengon tagliati subito al difuori della legatura e nella ferita viene messo un tubo di gomma a drenaggio. Durata dell'operazione ore 1 $^1/_2$. L'animale è tenuto in osser-

Esperienza III.

vazione. Fino in sesta giornata si potè ottenere linfa della cannula. In ottava giornata viene ucciso a mezzo del cloroformio.

Alla necroscopia si trova la ferita senza traccia di suppurazione. A mezzo d'iniezione di sostanze coloranti si riconosce che i vasi linfatici

tagliati erano la principale via d'afflusso della linfa al sangue — a destra si trova solamente un sottile tronco linfatico. Esistono fatti evi-

Esperienza IV.

dentissimi di stasi precipuamente nelle ghiandole linfatiche ascellari, cervicali, sottomascellari, sottolinguali a sinistra.

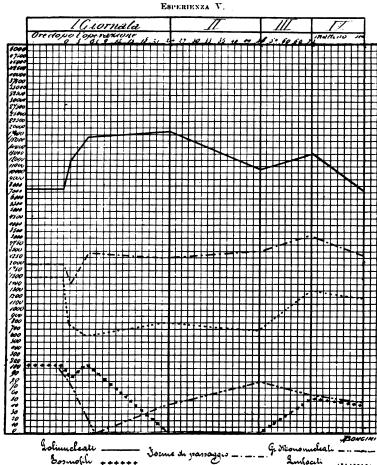
Midollo osseo della diafisi femorale di colorito rosso.

Si ebbe deflusso di linfa per 5 giorni.

Esperienza IV. — Cagna mastino di media grossezza, gravida.

Viene operata di fistola del dutto toracico; il dutto, legato centralmente, viene reciso subito al difuori della legatura. La ferita vien drenata con un grosso tubo di gomma in essa fissato.

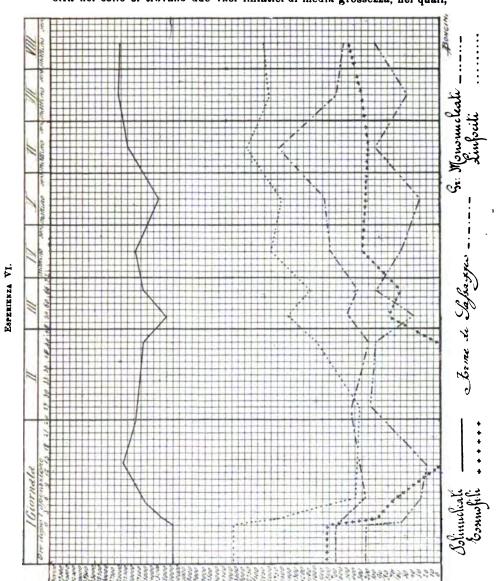
Dal principio della narcosi alla fine della operazione 1 ora e $^{1}/_{4}$.

Il deflusso della linfa durò 48 ore. Il cane venne ucciso in 8ª giornata ed alla necroscopia si trovò il dutto toracico trombizzato per lungo tratto; le ghiandole linfatiche tumefatte specie a sinistra; milza normale. Midollo osseo giallo, molto grasso, quasi diffluente. La gravidanza dell'animale era abbastanza inoltrata.

Esperienza V.

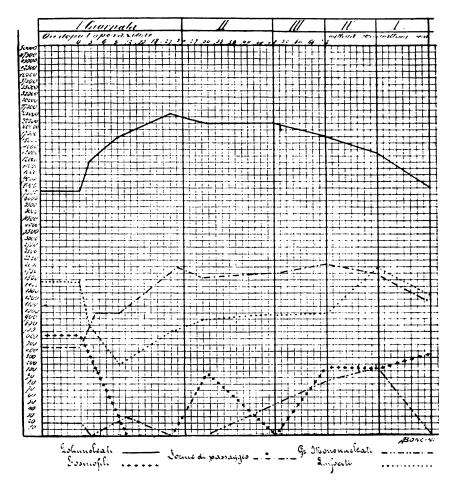
Gruppo 4°.

Esperienza V. — Cane grosso bastardo da caccia.

Viene operato di splenectomia e di fistola del dutto toracico; a sinistra nel collo si trovano due vasi linfatici di media grossezza, nei quali,

Esperienza VI.

legati centralmente e poi recisi subito al difuori della legatura, vengono introdotte due sottili cannule di vetro.

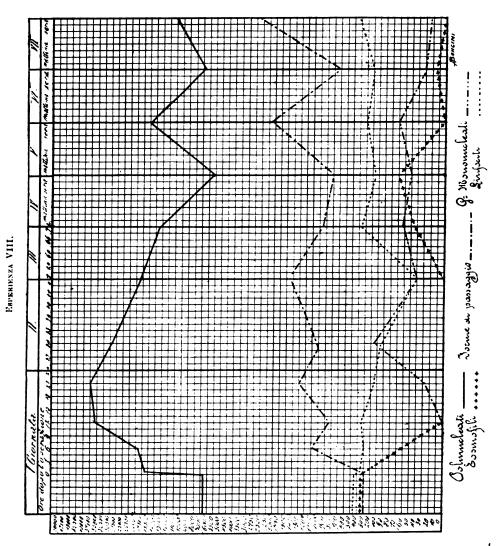
Durata della narcosi ed operazione ore 2. L'animale viene tenuto in osservazione e in terza giornata essendo cessato il deflusso della linfa

ESPERIENZA VII.

viene rioperato, asportando la parte di vaso linfatico trombizzata, e la ferita drenata con garza perchè la linfa possa fluire liberamente.

Ucciso il giorno successivo col cloroformio. Alla necroscopia si trova di nuovo il dutto trombizzato; ghiandole linfatiche tumefatte e succulente; nessuna suppurazione in corrispondenza della milza; midollo osseo della diafisi femorale rosso.

Dopo la prima operazione si ebbe deflusso di linfa per circa 50 ore. Dopo la seconda il deflusso della linfa cessò nelle prime ore.

Esperienza VI. — Cane pomero, piccolo, bianco.

Viene operato di splenectomia e di fistola del dutto toracico, che dopo legatura centrale viene reciso subito al difuori della legatura drenando

la ferita con un tubo di gomma, perchè la linfa possa venire portata all'esterno. Durata dell'operazione 1 ora e $^{1}/_{2}$.

In 7ª giornata viene ucciso. Alla necroscopia si trova la ferita del collo suppurante; dutto toracico trombizzato, poco disteso; reazione da parte del peritoneo; in corrispondenza dell'ilo della milza esiste una piccola raccolta saccata di pus; ghiandole ascellari e cervicali sinistre un po' tumefatte e succolente; placche del *Peyer* tumefatte del pari.

Si ebbe deflusso abbondante di linfa per 72 ore dall'operazione.

Esperienza VII. — Cane di media grossezza, bastardo, da caccia.

Viene operato di splenectomia e di fistola del dutto toracico, che legato centralmente viene reciso in seno alla ferita subito al difuori della legatura, che viene drenata a mezzo di un tubo di gomma. Il cane soffrì molto per l'operazione, che a un certo punto fu dovuta sospendere per praticare all'animale la respirazione artificiale, e solo dopo le prime 48 ore l'animale si rimise in condizioni normali.

In 6ª giornata viene ucciso. Alla necroscopia si trova il dutto toracico trombizzato per un tratto discreto; lieve suppurazione della ferita al collo; ilo della milza senza traccia di suppurazione; ghiandole linfatiche in genere tumefatte e succolente, di volume superiore all' ordinarie; midollo della diafisi femorale rosso bruno.

Dalla cannula si ha linfa in discreta quantità per le prime 48 ore; successivamente vi si mescolò secreto della ferita.

Esperienza VIII. — Cane di media grossezza.

Viene operato di splenectomia e di fistola del dutto toracico che, legato centralmente, subito al difuori della legatura viene reciso e la linfa portata all' esterno da un tubo di drenaggio fissato nella ferita; durata dell'operazione 1 $^1/_2$ ore.

Ucciso col cloroformio in 8ª giornata, si trova il dutto trombizzato disteso; ghiandole linfatiche tumefatte, specie le cervicali e le sottolinguali, le ascellari, le mediastiniche e le mesenteriche; placche del *Peyer* tumefatte, midollo osseo della diafisi femorale di colore rosso; ferite al collo, ilo della milza senza traccia di suppurazione.

Il deflusso della linfa si interruppe nel terzo giorno dall'operazione.

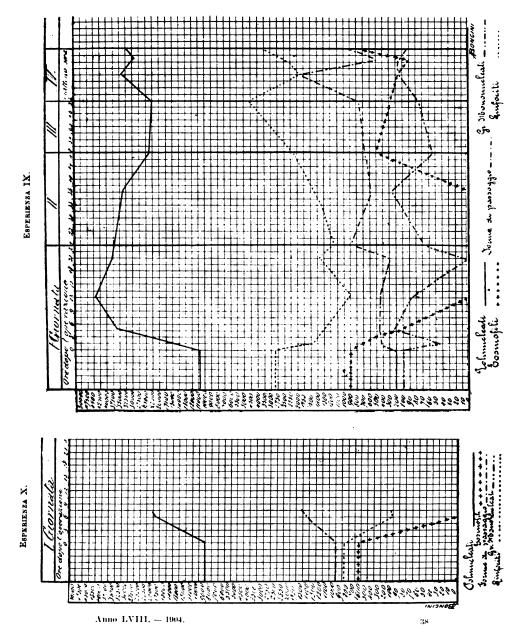
Esperienza IX. — Cane pomero.

Viene operato di splenectomia e di fistola del dutto toracico, che, legato centralmente, viene reciso in immediata vicinanza della legatura, lasciando scolare nella ferita la linfa che viene poi portata all'esterno a mezzo di un tubo di drenaggio fissato alla ferita; durata dell' operazione 1 $^1/_4$ ore.

In 5ª giornata l'animale viene ucciso col cloroformio. Alla necroscopia si trova la ferita laparotomica e l' ilo della milza in buone condizioni; la ferita al collo lievemente granuleggiante, il dutto trombizzato; nel torace il dutto si presenta non molto disteso, contenente linfa commista a poco sangue; ghiandole linfatiche ascellari e cervicali, tanto destre che sinistre, ghiandole mesenteriche discretamente ingrossate e tumefatte, midollo osseo della diafisi femorale di colorito rosso.

Si ebbe deflusso di linfa per 60 ore.

Esperienza X. — Cane pomero.

Viene operato di splenectomia e di fistola del dutto toracico, che, legato centralmente, viene reciso in immediata vicinanza della legatura, e alla ferita fissato un tubo di drenaggio; durata dell'operazione 1 ora.

Il cane viene ucciso 8 ore dopo la fine dell' operazione, cioè in periodo di forte linfopenia.

Alla necroscopia nessun fatto notevole; dutto pervio.

Considerazioni.

Analizzando l' esperienze riferite, si trova che nei cani operati di fistola del dutto toracico, sola od unita alla splenectomia, si verificano sempre modificazioni numeriche nelle varie specie di globuli bianchi.

Polinucleati. — Aumentano sempre, spesso in modo considerevole. Questo fatto non si deve attribuire nè alla splenectomia, nè alla fistola del dutto, ma all' atto operativo di per sè: infatti si ritrova anche nei cani del 1° gruppo.

Linfociti. — Nei cani di confronto, sia per l' influenza della morfina o dell' etere o del trauma operatorio o infine di tutti questi fattori insieme, si osserva una lieve diminuzione dei linfociti, la quale al più giunge ad $^{1}/_{3}$ della cifra primitiva 2 circa ore dopo l' operazione. Il numero dei linfociti risale prontamente e dopo 24 ore al massimo giunge a cifre spesso superiori alle normali. Nei cani degli altri gruppi la diminuzione è molto maggiore e più persistente. Nei cani operati di semplice fistola del dutto toracico ho in un primo caso come *minimum*, la diminuzione di circa $^{2}/_{3}$ del numero primitivo 10 ore dopo l' operazione (esper. III), con ritorno a cifra normale e superiore 20 ore dopo l' operazione e oscillazioni abbastanza marcate nei giorni successivi pur persistendo il deflusso della linfa. In un secondo caso (esper. IV) ho la diminuzione di più che $^{2}/_{3}$ dal valore primitivo 18 ore dopo l' operazione, con un ritorno a cifra superiore alla normale solo in VI^{a} giornata. In animali con fistola e splenectomia da una diminuzione minima di $^{3}/_{5}$ raggiunta 5 $^{1}/_{2}$ ore dopo l' operazione (esper. IX), si arriva ai $^{2}/_{3}$ 12 ore dopo (esper. V), ai $^{4}/_{5}$ 2 $^{1}/_{2}$ ore dopo (esper. IX), e perfino ai $^{10}/_{11}$ 27 ore (esper. VI e esper. VIII) 48 ore dopo l' operazione.

In un animale operato in primo tempo di splenectomia

ottenni la diminuzione dei $^3/_4$ dopo 24 ore, e una piccola nuova diminuzione di circa $^1/_8$ dal quantitativo dell' esame precedente dopo 5 ore dall'operazione di fistola, con tendenza ad aumentare già dopo 17 ore (esper. II).

Grandi mononucleati e forme di passaggio. — Questi elementi non si comportano in modo costante.

I *mononucleati* talora aumentano (esper. II) nei cani operati ed è perfino possibile vederli apparire dopo l'operazione nel sangue (esper. IV e VIII), mentre prima mancavano: altre volte invece diminuiscono (esper. III, V, VI, VII, IX). Le *forme di passaggio* aumentano (esper. II, III, IV, VII, VIII, IX) in alcuni casi, diminuiscono (esper. V, VI) in altri.

Le modificazioni numeriche di queste due specie di globuli bianchi non sono tra loro in un rapporto costante. Così in alcuni casi (esper. II, IV, VIII) aumentano ambedue, in altri (esper. V, VI) ambedue diminuiscono, in altri infine (esper. III, VII, IX) diminuiscono i mononucleati ed aumentano le forme di passaggio.

Le oscillazioni giornaliere di questi elementi in generale non si allontanano nei cani operati dai limiti che si sogliono osservare nei cani normali. Nemmeno presentano un rapporto costante con quelle dei polinucleati e dei linfociti.

Eosinofili. — Tanto in animali testimoni, che negli altri l'operazione mi diede sempre una diminuzione di queste cellule, in certi casi anche la scomparsa completa. Però dopo la diminuzione post-operatoria spesso riapparvero in circolo in numero abbastanza considerevole, anche se non raggiunsero la cifra primitiva, sia negli animali smilzati e con fistola del dutto, sia negli animali con semplice fistola, quando il deflusso della linfa all'esterno era ancora abbondante.

Dai resultati finora esposti mi sembra possano trarsi le seguenti conclusioni.

La diminuzione dei linfociti è costante: essa è minore negli animali operati soltanto di fistola del dutto toracico, è massima in quelli operati al tempo stesso di fistola del dutto e di splenectomia. Facendo la fistola e la splenectomia in due tempi, gli effetti sono molto minori, come se nell'intervallo i

poteri compensatori dall' organismo si sviluppassero in modo da rendere meno grave la seconda operazione.

La linfocitopenia deve evidentemente attribuirsi al diminuito afflusso di linfociti nel sangue: perciò appunto è massima quando la fistola sia combinata con la splenectomia. Essa dura 1-4 giorni, passati i quali i linfociti tornano ad aumentare fino a raggiungere o superare le cifre normali. Per spiegare l' aumento, non si può pensare ad una funzione vicaria del midollo osseo, perchè, esaminando istologicamente il midollo nel periodo di massima linfocitosi, non si sono trovate mai modificazioni di struttura che indicassero una funzione linfatica: aggiungerò anzi che non sono apprezzabili differenze nei midolli dei cani uccisi nei periodi o di massima linfocitosi o di massima linfocitopenia. Nemmeno si può pensare allo stabilirsi di vie linfatiche collaterali, perchè giammai riuscii a trovarne nei cani uccisi nel periodo di linfocitosi secondaria, nei quali sempre potei vedere i vasi linfatici enormemente distesi per la stasi. Perciò sono indotto ad ammettere che avvenga, nel parenchima delle glandule, un passaggio diretto dei linfociti nei vasi sanguigni.

I polinucleati aumentano sempre fino a raggiungere cifre 3-5 volte superiori alle normali. Ciò, come dissi, è dovuto al trauma operatorio, ma è notevole il fatto che una linfocitopenia persistente, tale da ridurre la cifra dei linfociti anche ad $^{1}/_{11}$ della normale, non impedisce la polinucleosi. Dunque la presenza dei linfociti in circolo non è necessaria alla produzione dei polinucleati, i quali perciò non possono considerarsi come forme più vecchie dei linfociti stessi. Nemmeno possono i polinucleati derivare da cellule madri comuni con i linfociti, perchè non si comprenderebbe la ragione per la quale questi elementi primordiali dovessero per alcuni giorni produrre soltanto i polinucleati e non anche i linfociti.

La fistola del dutto, sola o combinata con la splenectomia, non esercita un' azione sensibile sul numero dei mononucleati e delle forme di passaggio, che nei cani operati continuano a presentare quelle irregolari oscillazioni, che si osservano nei cani normali. Il fatto dimostra innanzi tutto che

le dette due specie di leucociti non sono generati nelle glandule linfatiche o nella milza, perchè in tal caso dovrebbero presentare le medesime oscillazioni dei linfociti: come pure che la loro produzione è indipendente da quella dei polinucleati, perchè non mostrano alcun rapporto con le oscillazioni di questi ultimi elementi.

Gli eosinofili in primo tempo diminuiscono o scompaiono, il che farebbe pensare ad una loro origine nelle ghiandole linfatiche o nella milza. Però il fatto che un comportamento analogo lo abbiamo nei cani di prova; che essi mancano costantemente nella linfa quando venga raccolta dal dutto senza mescolanza di sangue; che scompaiono anche per la semplice fistola; escludono che esse abbiano origine nelle ghiandole linfatiche o nella milza. È supponibile invece che per l'atto operatorio si formino sostanze speciali che agiscono sulla funzione di altri organi ematopoietici, e più precisamente sul midollo osseo, in guisa che questi organi, fabbricando in grande quantità i polinucleati, cessino di fabbricare gli eosinofili.

Mi sembra che le ricerche da me eseguite mi permettano di concludere nel modo seguente:

1. La produzione dei linfociti avviene in organi diversi da quelli ove si generano le altre specie di globuli bianchi; avviene cioè nelle glandule linfatiche e nella milza.

2. La produzione dei polinucleati è indipendente da quella dei linfociti. I polinucleati non si possono considerare come linfociti più evoluti e nemmeno come elementi derivanti da cellule madri comuni con i linfociti.

3. I mononucleati e le forme di passaggio non appartengono al gruppo dei linfociti e nemmeno a quello dei polinucleati, ma sembrano formare un gruppo a parte.

A PROPOSITO DELL'ELIMINAZIONE POLMONARE DEL GUAIACOLO.

PROF. G. BUFALINI.

È tuttora non completamente risoluta la questione della eliminazione per la superficie respiratoria del guaiacolo somministrato per bocca o per iniezione sottocutanea. *Marfori* (1), servendosi di comuni reazioni, non potè affermare la presenza del guaiacolo nell' aria espirata, nonostante che ne somministrasse una larga dose. *Federici* (2) e *Daccò* (3) invece han creduto di aver dimostrato, con una reazione suggerita da *Coronedi* (4), che realmente il guaiacolo si elimina come tale per il polmone; e di questo parere sono pure molti altri, i quali anzi fondano su questa eliminazione l' azione curativa del guaiacolo nella tubercolosi polmonare. Anch' io finora ho sostenuto la stessa opinione, confortato dalle dimostrazioni fatte da *Federici* e *Daccò*, e se per avventura non mi fosse avvenuto di trovare in questi ultimi tempi una reazione del guaiacolo più sensibile e sicura da spingermi a nuove ricerche, non mi sarei ricreduto, tanto più che *Surmont* e *Vermersch* (5) avevan già da molto tempo constatato la eliminazione del veratrolo (etere dimetilico della pirocatechina) a livello del polmone.

Marfori, tanto nelle sue antiche ricerche quanto in quelle recenti eseguite dal *Piovesana* nel suo laboratorio (6), si è servito del cloruro ferrico come reattivo del guaiacolo, col quale si sviluppa una colorazione azzurrognola che rapidamente passa al rosso-ciliegia e poi precipita in bruno, caratteristica del guaiacolo soltanto quando esso si trovi al più in soluzione al-

l' 1 per 1000, ma difficilmente evidente se si pratica, per esempio, nel distillato di un' orina.

Coronedi intanto nelle sue ricerche sui grassi iodati, avendo osservato che distillando le orine acidulate con acido cloridrico, dopo la iniezione sottocutanea di olio iodato contenente guaiacolo, si otteneva un distillato di color rosso, ritenne che cotesta colorazione poteva essere un reattivo squisito del guaiacolo, come vennero a confermarlo in seguito nelle loro esperienze *Federici* e *Daccò*. Difatti distillando un liquido, previa acidulazione con acido cloridrico ed un po' di iodato sodico, si ottiene la detta colorazione rossa, che l' etere può esportare colorandosi, se in quello trovavasi del guaiacolo anche in piccola quantità. Però non mi risulta che *Coronedi* abbia stabilita esattamente la sensibilità di codesta reazione, e soltanto la volle applicare, consigliandola a *Daccò*, alla dimostrazione dell'eliminazione del guaiacolo per la via respiratoria.

Daccò dunque, come egli nota nella memoria già citata, a proposito della ricerca del guaiacolo nell'aria espirata, così si esprime. Descritto il metodo solito delle valvule di *Worm-Müller* per far gorgogliare l'aria espirata in una boccia contenente alcool ed un pezzo di potassa caustica per fissare con maggior sicurezza il guaiacolo espirato durante la esperienza, pratica in una malata un' iniezione sottocutanea di 3 cc. di *iodo-guaiacolo canforato di Coronedi e Marchetti*, e poi la fa respirare per sette ore nell' apparecchio a valvule. Il giorno dipoi procede alla ricerca del guaiacolo espirato distillando con acido cloridrico e iodato sodico il liquido raccolto dopo averne scacciato l' alcool. Ma in questa prima esperienza il resultato essendo stato completamente negativo, la ripete allora nella stessa malata, ed in luogo di iniettare 3 cc. di iodo-guaiacolo *Coronedi e Marchetti*, ne inietta quattro per tre giorni consecutivi, e raccolta nel medesimo modo in questo frattempo l' aria espirata nell'alcool con potassa caustica, rifà la ricerca del guaiacolo come ho già ridetto, e soltanto in questa seconda prova ottiene la colorazione rossa che passa all' etere colorandolo e perciò caratteristica del guaiacolo. Ripetuta in seguito un'altra volta la esperienza nella medesima malata, il resul-

tato fu identico. Concluse quindi *Daccò* che il guaiacolo, iniettato sotto forma di *iodo-guaiacol canforato Coronedi-Marchetti*, si elimina per il polmone contrariamente a quanto aveva asserito *Marfori*. Però qui bisogna notare che comunque codesta eliminazione fu piccolissima e non tale da dimostrare possibilmente una efficacia di effetti curativi diretti, perchè per accertare la esistenza di guaiacolo occorsero tre giorni di respirazione a traverso le valvule di *Worm-Müller*.

Recentemente *Guérin* (7) ha proposto una reazione analoga a quella di *Coronedi*, perche dà come ottimo reattivo del guaiacolo l'acido iodico all' 1-2 $^0/_0$, il quale nelle soluzioni anche diluite produce prima una colorazione rossa-arancio e poi un precipitato di color del *kermes* che adagio adagio si depone in fondo al tubo.

Tempo fà nella occasione di dover dimostrare in lezione il modo con cui si elimina il guaiacolo per il polmone, ripetei in bianco le prove già fatte da *Daccò* distillando con iodato e acido cloridrico soluzioni di guaiacolo a diverso titolo (0,^{gr}.002-0,^{gr}.005-0,^{gr}.01), ma ottenni sempre un resultato negativo: perciò, giacchè la colorazione rossa di *Coronedi* era evidentemente dovuta alla formazione di iodo-guaiacolo, mi venne fatto di provare in quelle stesse soluzioni diluite, fortemente alcalinizzate con bicarbonato sodico, come si sarebbe comportato il iodio in soluzione acquosa, e ne ebbi un abbondante precipitato rosso-bruno anche nella diluzione di 0,^{gr}.01 $^0/_0$. Allora continuai in questo senso le ricerche, e determinai per conseguenza la sensibilità di questa nuova reazione del guaiacolo.

Veramente non fu il caso che mi condusse a codesta prova, perchè già mi era noto un importante lavoro di *E. Richard* sulla preparazione dei iodofenoli (8). Difatti questo processo consiste nel prendere come sostanza adiuvante un sale metallico decomponibile dall' acido iodidrico, onde i prodotti secondarî sarebbero un ioduro metallico e l'acido del sale messo in reazione: e siccome i derivati iodo-fenolici sono il più spesso insolubili nell' acqua è così necessario che l' acido ed il ioduro che li accompagnano nella reazione siano solubili, affinchè si abbia separato il prodotto principale (iodofe-

nolo) dai prodotti secondari medesimi. Quindi *Richard* impiega, secondo le circostanze, il fosfato disodico, l'acetato trisodico o il bicarbonato sodico in soluzione al 10 °/₀ e come iodio la soluzione di *Lugol*, e per conseguenza la reazione avviene colla seguente equazione:

$$\underset{\text{guaiacolo}}{C^6H^4.OCH^3(OH)} + 2\,I + CO^3HNa = \underset{\text{iodoguaiacolo}}{C^6H^3I.OCH^3(OH)} + NaI + CO^2 + H^2O$$

Frattanto, nelle condizioni le più differenti, ho esperimentato la sensibilità di questa reazione verso il guaiacolo, e sono così pervenuto ai seguenti resultati.

Da esperienze preliminari ho osservato che adoprando come veicolo la soluzione di bicarbonato sodico al 10 °/₀, il precipitato rosso-bruno di iodoguaiacolo è più abbondante, mentre lo è meno col fosfato o coll'acetato. Però se si tratta di tracce di guaiacolo (come per esempio $5/^{100}$ di milligrammo o meno), il precipitato non si scorge subito ed occorre che si depositi in fondo al tubo dopo un lungo riposo, ma tuttavia la reazione è sempre manifesta fin dal primo momento perchè si vede un intorbidamento più o meno pronunziato, assai meglio visibile a luce reflessa che per trasparenza. La reazione si produce molto più evidentemente se si aggiunge il liquido contenente guaiacolo alla miscela di bicarbonato e soluzione di *Lugol*.

La sensibilità dunque della reazione è grandissima, poichè si giunge fino ad averla con $0,^{gr}$ 0005 di guaiacolo disciolto in 100 cc. di soluzione di bicarbonato sodico con 1 cc. di liquido di *Lugol* e con $3/^{100}$ di milligrammo sciolti in 6 cc. dello stesso bicarbonato. Usando molte cautele si può arrivare fino a scoprirne 5 millesimi di milligrammo in 2 cc. di liquido: ma in questo caso è necessario agitare il tubetto per veder muovere le piccole particelle del precipitato lentamente depostosi. Non adoprando il bicarbonato od altra soluzione alcalina analoga, ossia, versando qualche goccia di liquido di *Lugol* in un soluto acquoso di guaiacolo, non si ha il precipitato rosso bruno caratteristico, ma semplicemente la colorazione più o meno giallo-rossastra del *Lugol*.

È inutile aggiungere che tutte queste determinazioni vennero fatte contemporaneamente con altri reattivi del guaiacolo, cioè, col cloruro ferrico e coll'acido iodico e sempre con resultato negativo: difatti col cloruro ferrico non ho ottenuta alcuna colorazione nè azzurrognola, nè bruna nemmeno in presenza di 0,^{gr} 0005 di guaiacolo sciolti in 5 cc. di acqua e neppure ho avuto precipitato o colorazione rossa coll'acido iodico o coll'iodato sodico e traccia di ioduro, previa aggiunta di acido cloridrico.

Servendomi dunque di questa reazione che certamente è squisitissima, ho intrapreso varie ricerche per dimostrare la presenza del guaiacolo nell'aria espirata in seguito alla sua somministrazione per la via gastrica o per iniezione ipodermica. Le esperienze le ho fatte tutte nei conigli, e per raccogliere il guaiacolo espirato mi son servito del solito apparecchio a valvule di *Worm-Müller* in comunicazione con una museruola elastica applicata al muso dell'animale. Nella boccetta espiratoria ho messo la soluzione di bicarbonato sodico per trattenere il guaiacolo che poteva eliminarsi coll'aria espirata, oppure la soluzione di bicarbonato insieme ad un po' di *Lugol*, mentre la boccia inspiratoria era caricata con acqua stillata, ed i tubi di vetro formanti le valvule venivano immersi soltanto per $^1/_2$ centimetro per non arrecare la più piccola resistenza alla libera respirazione del coniglio. In generale l'esperienza principiava mezz'ora dopo la somministrazione del guaiacolo e si continuava a far gorgogliare aria espirata per 2 o 3 ore. Il coniglio perchè non soffrisse alcuna contenzione forzata era tenuto in una delle nostre gabbie speciali già adottate nel laboratorio da molti anni.

Allo scopo poi di accertarmi che per il continuo gorgogliamento dell'aria nella soluzione di bicarbonato non si perde guaiacolo, col mezzo della pompa aeridrica ho fatto per qualche ora passare aria a traverso una soluzione di bicarbonato contenente un milligrammo di guaiacolo sintetico, e fatta la reazione prima e dopo il gorgogliamento non ho trovato alcuna differenza.

Altra volta ho invece fatto gorgogliare aria contenente

vapori di guaiacolo in soluzione di bicarbonato solo o colla aggiunta di *Lugol* ed anche in questo caso, dopo un gorgliamento di qualche ora, ho sempre ottenuto lo stesso resultato.

Ma per essere anche più sicuro ho ripetuta presso a poco la stessa esperienza in altra maniera: ho introdotto nella boccia espiratoria dell' apparecchio di *Worm-Muller* 40 cc. di soluzione di bicarbonato con 1 milligrammo di guaiacolo e applicata la solita museruola ad un coniglio l'ho fatto espirare per più di due ore in quella soluzione. Esaminato infine il liquido, in paragone ad un' altra eguale soluzione di guaiacolo in bicarbonato tenuta a parte, ho ottenuto lo stesso precipitato di iodo-guaiacolo in ambedue le soluzioni. Dunque i resultati negativi che ora dimostrerò non si possono giammai inferire alla possibile mancata fissazione del guaiacolo espirato nella soluzione di bicarbonato.

Intanto riassumerò alcune delle esperienze eseguite.

I. — 21 marzo 1904. — Si pone in esperienza un grosso coniglio nel modo sopra indicato e si fa espirare per più di un' ora nella soluzione di bicarbonato: nessuna reazione di guaiacolo. Allora gli si fa una iniezione sottocutanea di 1 c.c. di guaiacolo assoluto emulsionato con un po' di acqua stillata e dopo mezz' ora lo si rimette in comunicazione coll' apparecchio a valvule per due ore e mezzo. Si sospende l' esperienza dalle 12 alle 14 e poi si seguita a far gorgogliare aria espirata per circa altre due ore. Indi fatta la reazione versando 1 c. c. di *Lugol* nel bicarbonato non si è avuto nè precipitato, nè il più piccolo intorbidamento; la soluzione è rimasta di color rosso giallastro per un po' di tempo e adagio adagio il giorno dopo è scomparsa.

II. — 25 marzo. — Ad un coniglio di 1700 gr. si inietta in due volte sotto la pelle un grammo di guaiacolo emulsionato con acqua, e dopo un quarto d' ora lo poniamo nel solito apparecchio per due ore e mezzo. Nessuna reazione di jodoguaiacolo.

III. — 28 marzo. — Ad un altro coniglio colla sonda iniettiamo nello stomaco un grammo di guaiacolo emulsionato con acqua, e poi lo poniamo nell' apparecchio. Si fa espirare per tre ore nella solita boccia contenente bicarbonato, ma non si ha nemmeno in questo caso la reazione del guaiacolo.

IV. — 29 marzo. — Ad un coniglio bigio abbiamo iniettato sotto la pelle del dorso gr. 1,50 di guaiacetina in soluzione acquosa, poi messolo nel solito apparecchio, per tre ore si è fatto gorgogliare aria espirata nel bicarbonato. Nessun precipitato, nè intorbidamento col reattivo di *Lugol*.

V. — 30 marzo. — Lo stesso resultato negativo l'ho avuto in altro coniglio a cui era stato somministrato, per via ipodermica, in due riprese un grammo di tiocolo sciolto in acqua.

V. — 10 aprile. — Ho fatto l'esperienza in altro modo. Ad un grosso coniglio ho iniettato come il solito 1 c. c. di guaiacolo assoluto emulsionato con acqua e poi l'ho posto nel medesimo apparecchio; però in luogo di farlo espirare nella semplice soluzione di bicarbonato per poi in ultimo fare la reazione col *Lugol*, nella boccia espiratoria ho versato bicarbonato con *Lugol*. Nonostante che l'esperimento abbia durato cinque ore, non si è prodotto nella boccia nessun precipitato, nè alcun intorbidamento. Eppure anche in questa guisa la reazione doveva esser sensibilissima se si fosse eliminato guaiacolo coll'aria espirata, perchè facendo gorgogliare nel bicarbonato mescolato al liquido di *Lugol* aria che ha traversato una grande boccia contenente nel fondo qualche goccia di guaiacolo, dopo poco più di 15 o 20 minuti comincia a formarsi il precipitato rosso-bruno di iodoguaiacolo, ciò che prova anche la grande volatilità del guaiacolo.

* * *

Come conclusione di queste ricerche posso quindi affermare che il guaiacolo ed alcune sue combinazioni (guaiacetina e tiocolo), assorbiti per via gastrica o per iniezione sottodermica, non sono eliminati dal polmone; onde per conseguenza è presumibile che venga invece tutto emesso dall'organismo allo stato di etere solforico (acido guaiacolsolfonico) colle orine. Ma qualcuno potrebbe altresì obiettare che il resultato negativo delle mie esperienze sia forse dovuto all'avere ricercato il guaiacolo soltanto nel prodotto di tre o di cinque ore di espirazione, e che perciò sarebbe stato necessario avere agito sopra un prodotto almeno di venti o trenta ore. Ma a questo proposito faccio prima di tutto osservare che il guaiacolo si elimina molto sollecitamente per le orine, come combinazione solfoconiugata, e per conseguenza con eguale prontezza dovrebbe eliminarsi per il polmone; ed in secondo luogo colla reazione squisita da me adottata avrei dovuto ritrovare la più piccola traccia di guaiacolo, fino anche $1/^{100}$ di milligrammo, ciò che non è mai avvenuto.

Laboratorio di Materia Medica di Firenze, 20 aprile 1904.

Note bibliografiche.

1. Marfori P., **Ricerche chimiche e fisiologiche sul guaiacolo. (Annali di chimica e farmacologia. Milano, 1890).**
2. Federici F., **Tesi orale di laurea. (R. Istituto di Studi superiori in Firenze, 6 luglio 1898).**
3. Daccò E., **Il jodoguaiacolo canforato (Coronedi-Marchetti) in alcune dermatosi. (Riforma medica. Palermo, 1899).**
4. Coronedi G., **Nuove ricerche chimico-fisiologiche sui grassi. (Settimana medica dello Sperimentale. Firenze, 1897).**
5. Surmont et Vermersch, **Note sur les propriétés physiologiques du vératrol de synthèse. (Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris, 1895).**
6. Piovesana P., **Sull'assorbimento di alcuni composti del guaiacolo nelle vie digerenti e sul loro contegno nell'organismo. (Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini. Roma, 1902).**
7. Guérin G., **Réaction du gaïacol. (Journal de Pharmacie et de Chimie. Paris, 1903).**
8. Richard E., **Sur un procédé de préparation des dérivés de substitution de l'iode dans les phénols. (Journal de Pharmacie et de Chimie. Paris, 1902).**

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 28 Gennaio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BANCHI, BESSONE, BURCI, CACCIA, CELONI, CHIARUGI, DADDI, DEL GRECO, GIUNTOLI, GRAZZI, GUIDI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MYA, OREFICI, PACCHIONI, PELLIZZARI, PICCHI, RADAELI, STORI, TIBERTI.

Prof. G. Mya. — *Sulle cause che mantengono elevata la morbilità per l' infezione difterica.*

Nota che a Firenze, come del resto, in altri centri importanti (Torino, Siena, Roma ecc.) si verifica da qualche tempo un evidente aumento nella morbilità per difterite.

Ne ripone le cause nella diminuzione della mortalità per effetto della sieroterapia, nella permanenza del bacillo difterico nelle prime vie respiratorie dei guariti, e quindi nell'aumento dei focolai d'infezione, citando dei casi molto dimostrativi. Nota il rapporto tra l'aumento della morbilità e l'aumento dei casi di ricaduta, su cui già richiamarono l' attenzione *Comba* e *Concetti*. Accenna pure alla trascuranza della terapia locale, che favorisce la permanenza del virus difterico nelle vie nasali e nella faringe.

Conclude: che, in attesa della scoperta di un siero antidifterico, non soltanto antitossico, ma battericida, conviene intanto preoccuparsi della estinzione del germe patogeno negli individui affetti da difterite, senza limitarsi alla sola guarigione.

Come misure idonee per lo meno a diminuire l'inconveniente segnalato, propone:

1°. L'associazione di una energica terapia locale alla sieroterapia,

continuando le disinfezioni locali della faringe e delle vie nasali, sino a che le culture riescano negative.

2°. L'uso obbligatorio del siero a scopo profilattico negli individui, che vengono necessariamente in contatto coll'individuo infetto, vuoi durante il decorso della malattia, vuoi durante il periodo di permanenza del bacillo difterico nelle prime vie respiratorie.

3°. Divieto di ammissione nella scuola dei bambini, che pur essendo guariti della difterite, presentano pur sempre nella faringe e nel muco nasale il bacillo di *Löffler*.

Da ultimo l'O. comunica gli ottimi risultati di tale metodo profilattico nell'Ospedale Meyer, dove i casi di contagio interno o autoctono sono completamente annullati, nonostante la quantità cospicua di difterici che annualmente vi soggiornano, mentre nei quartieri limitrofi la morbilità per difterite è minima in confronto di quanto si verifica negli altri quartieri della città.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 4 Febbraio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Bargioni, Burci, Caccia, Celoni, Chiarugi, Daddi, Del Greco, Giuntoli, Guidi, Lenzi, Levi, Livini, Lustig, Lugaro, Mya, Orefici, Pacchioni, Picchi, Pieraccini, Radaeli, Stori, Tanzi, Tiberti.

Taddei dott. Domenico. (Primo Assistente alla Clinica Chirurgica pediatrica del R. Istituto di Studi Superiori in Firenze). — *Ricerche sperimentali sulle modificazioni istologiche dell'uretere dopo la nefrectomia.* (Con dimostrazione di preparati).

In 12 conigli e 6 cani praticai la nefrectomia per via lombare. In 11 animali affondai l'uretere, sezionato più o meno vicino alla pelvi: in 5, prima di affondarlo, ne legai l'estremo renale con un laccio di seta; in 2 con un laccio di catgut.

Gli animali furono uccisi a una distanza varia da 2 giorni a 9 mesi e mezzo dopo l'atto operativo.

L'esame macroscopico e microscopico degli ureteri mi autorizza a stabilire le seguenti conclusioni:

1°. Quando l'uretere viene semplicemente affondato, l'estremità renale si occlude per opera di un connettivo cicatriziale partente dalle tuniche connettivali dell'uretere e per proliferazione cariocinetica dell'epitelio. I fatti proliferativi sono già visibili dopo 2 giorni. Dopo 5 giorni la occlusione può ritenersi completa. L'uretere viene così a terminare a forma di cupola. Il connettivo cicatriziale ha una forma conica a base in basso tappezzata di epitelio, lateralmente limitato dai monconi della tunica muscolare.

2°. Quando l'estremo renale dell'uretere viene legato con un laccio di seta, la necrosi del piccolo tratto sovrastante al laccio è assai limitata nei primi giorni; poi anche in esso, per il ristabilirsi delle connessioni vascolari col tratto sottostante, avviene una proliferazione in corrispondenza della linea di sezione, che porta all'occlusione di questo piccolo tratto dal lato renale con un processo identico e quello descritto per l'uretere non legato.

Il tratto di uretere stretto dal laccio di seta va in necrosi, ma nello stesso tempo per una infiammazione reattiva che si svolge perifericamente al laccio, si ha la neoformazione di un connettivo, che ristabilisce la continuità tra la parete del piccolo tratto di uretere soprastante al laccio e del moncone ureterico sottostante. Per proliferazione dell'epitelio ureterico sia del tratto soprastante sia di quello sottostante alla legatura questo connettivo, che circonda la seta, viene all'interno tappezzato da un epitelio pluristratificato. La seta viene portata sull'asse mediano del lume ureterico in quella piccola cavità che fa comunicare il tratto soprastante con quello sottostante alla legatura.

3°. Il tratto soprastante alla legatura viene a poco a poco a dilatarsi fino ad assumere il valore di una vera cavità cistica con parete costituita di tutti gli elementi della parete ureterica (che in un caso arrivò al volume di un fagiuolo) piena di fibre di seta e di detrito epiteliale. Per lo stimolo determinato forse dalla seta si ha una produzione epiteliale, eccedente i bisogni del processo di riparazione poco fa accennata, riconoscibile ancora dopo 105 giorni, dalla presenza di un grandissimo numero di cariocinesi e di estraflessioni epiteliali.

4°. Quando l'estremo renale dell'uretere viene legato con catgut, si osserva avvenire la chiusura del tratto soprastante alla legatura sia in corrispondenza della linea di sezione, sia nel punto immediatamente soprastante al laccio, sicchè si ha la formazione di una cavità chiusa, che può dilatarsi fino ad assumere il valore di una produzione cistica: le pareti tappezzate all'interno di epitelio si trovano infine per la scomparsa delle fibrocellule muscolari, costituite di soli elementi connettivali.

In corrispondenza della legatura si ha una necrosi non molto rapida, tanto che si può vedere ancora dopo 45 giorni qualche resto di epitelio

nel mezzo del connettivo compreso tra le sezioni del filo di catgut, non ancora riassorbito.

Il moncone ureterico sottostante alla legatura si occlude subito al di sotto del laccio a forma di cupola.

5°. L' uretere in ogni caso restò pervio fino alla vescica. Lo sbocco vescicale apparve sempre ben netto. Mai ebbi a notare fatti, che deponessero per un reflusso di urina dalla vescica.

Istologicamente l' uretere appare in preda a una lenta atrofia. Essa è più marcata nei casi, nei quali l'uretere fu semplicemente sezionato ed affondato.

Lo spessore della parete ureterica appare, anche nei pezzi operati da maggior tempo, di poco inferiore a quello dell'uretere prima della nefrectomia. Invece ne vanno diminuendo il calibro e la circonferenza.

Le tuniche connettivali persistono con caratteri normali: le fibre elastiche appaiono in numero minore. Qualche fatto degenerativo (raggrinzamento, perdita delle diramazioni, fusione, frammentazione lineare) si osserva solo nelle parti più alte in vicinanza della cicatrice.

Le tuniche muscolari si mantengono bene distinte: gli elementi si trovano nei preparati di molto tempo allontanate tra loro per opera di connettivo.

Le papille diminuiscono di numero e di altezza; il lume va assumendo così una forma a croce, a pistola, ecc.

L' altezza dell' epitelio si mantiene uniforme; il numero degli strati normale: le cellule profonde mantengono ben nette le loro caratteristiche istologiche; lo strato interno è generalmente costituito di elementi non più colorabili dal carmallume, tingibili invece dalla vesuvina leggermente e uniformemente; talora hanno limiti netti, talora no, in modo da formare un orlo continuo, con una particolare refrangenza alla luce. I nuclei si presentano ora in cromatolisi, ora frammentati, ora deformati.

Le cellule più interne si desquamano e si versano nel lume ove si trova un detrito granuloso o reticolare, poco colorato talora contenente elementi per quanto alterati ancora riconoscibili.

Questi fatti si osservano specialmente un po' al di sotto dell'estremo renale dell' uretere e si continuano per tutto il moncone; vanno un po' diminuendo verso l' estremo vescicale.

6°. La conclusione pratica, che deriva dalle mie ricerche è la seguente: che dopo la nefrectomia per indicazioni non infettive e forse anche per queste (sebbene gli esperimenti fatti per questo secondo caso non siano riusciti dimostrativi) l' uretere non deve essere legato, perchè l' occlusione del moncone ureterico avviene più rapidamente quando semplicemente lo si abbandoni, perchè tale occlusione avviene regolarmente senza formazioni cistiche, perchè è escluso il pericolo di un possibile riflusso di orina dalla vescica, perchè l' atrofia dell'uretere avviene meno lentamente, quando l'estremo renale non venga legato.

C. Francioni. — *Malattia da siero, immunità ed anafilassi.*

L'O. espone il resultato di ricerche fatte sugli effetti secondarii della sieroterapia antidifterica in bambini degenti nella Clinica Pediatrica di Firenze, studiando la comparsa nel sangue degli anticorpi che si originano in seguito all'introduzione nell'organismo di un siero eterogeneo. Ha potuto così provare che il siero antidifterico, indipendentemente dalle sue proprietà antitossiche specifiche, rappresenta per l'organismo umano una sostanza che, salvo le variazioni dovute alla quantità ed alla più o meno buona qualità del siero, nonchè alle particolarità individuali del soggetto iniettato, agisce con azione indubbiamente tossica, e che a tale azione tossica sono da riportarsi del pari e la produzione dei fenomeni della cosiddetta malattia da siero e la formazione di anticorpi specifici. Di più l'O. crede che potendosi dimostrare legami molto intimi nel modo di comportarsi tra i sintomi della malattia da siero e la produzione degli anticorpi, si possa immaginare un nesso di causalità tra i due ordini di fatti, nesso già in parte provato anche dalle esperienze di *Pirquet* e *Schick*. Crede infine di poter affermare che, in seguito ad iniezioni di siero curativo praticate per la seconda volta si hanno con maggiore facilità fenomeni da siero, e se questi furono già notati come effetto della prima iniezione, ricompaiono con maggiore intensità e con un tempo di latenza minore, mentre contemporaneamente si ha un abbondante formazione di anticorpi: se si pratica una terza iniezione, si possono avere inoltre fenomeni locali e gravi. Tentando di spiegare questi fenomeni di aumentata sensibilità dell'organismo umano pel siero eterogeneo di cavalli, l'O. è tratto a riavvicinare i suoi risultati a quei fatti recentemente resi noti da *Richet*, *Acthus* ecc. e che vengono compresi sotto il nome di anafilassi; non crede però necessario d'introdurre in patologia concetti nuovi, almeno per ciò che si riferisce ai fenomeni da siero, ad interpretare i quali trova sufficiente fondamento nelle leggi che regolano i processi così complicati dell'immunità.

(Il lavoro originale sarà in seguito pubblicato in questo giornale).

Banchi Arturo, rilevando l' interesse eminentemente pratico delle considerazioni svolte nella ultima seduta dal prof. *Mya*, intorno alla profilassi contro il contagio della difterite nella nostra città e territorio limitrofo; avanza la proposta che:

Sia nominata dalla Accademia una Commissione incaricata di redigere, con sollecitudine, una istruzione intorno ai mezzi più adatti, *praticamente* e *prontamente* attuabili per combattere il diffondersi del contagio difterico.

L'istruzione predetta sia inviata:

1°. A tutti i medici esercenti nella città di Firenze e nei comuni circonvicini.

2°. Alle autorità sanitarie di detti comuni.
3°. Ai consiglieri comunali dei comuni stessi.
4°. Ai giornali.

Il **Presidente** pone in discussione la proposta del socio Banchi dopo che questi ha brevemente illustrata la proposta stessa. Nessuno domandando la parola, il Presidente annuncia che, secondo le disposizioni dello Statuto, il Consiglio direttivo nominerà una Commissione coll'incarico di compilare le istruzioni contro il diffondersi della difterite.

Dopo di che l'adunanza è sciolta.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 10 Febbraio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Azzurrini, Baduel, Banchi, Banti, Bargioni, Burci, Caccia, Celoni, Daddi, Del Greco, Fano, Levi, Livini, Luisada, Lustig, Mya, Nesti G., Orefici, Pacchioni, Panichi, Picchi, Puritz, Salaghi, Tiberti.

Lustig comunica che in seguito alla proposta fatta nella scorsa adunanza dal socio dott. *Banchi* il Consiglio ha nominata la Commissione per compilare le *istruzioni contro il diffondersi della difterite.* La Commissione è rimasta composta dei soci *Daddi, Pacchioni* e *Banchi.* Dà quindi la parola al relatore perchè legga le istruzioni in parola.

Daddi, relatore, legge il testo proposto dalla Commissione.

Lustig domanda ai soci presenti se hanno osservazioni da fare.

Banti approvando nell'insieme il modo di compilazione di queste istruzioni vorrebbe che anche la prima parte assumesse la forma ad articoli e fosse tassativa il più possibile: crederebbe anche utile che nella seconda parte alcune cose (come le disinfezioni delle faringe) fossero più dettagliate.

Lustig. Dopo le osservazioni del prof. *Banti* non prendendo altri la parola dichiara approvata nell'insieme la relazione e invita il dott. *Daddi* a rileggere frazionatamente tutte le istruzioni.

Daddi, relatore, legge.

Prendono la parola i soci **Banti**, **Mya**, **Fano**, **Lustig**, **Bargioni**, **Del Greco**,

Pacchioni, **Banchi** e viene concordato il testo definitivo della prima parte e del 1° capitolo della seconda parte.

Il **Presidente**, stante l'ora tarda rimanda alla prossima seduta il seguito della lettura e la relativa discussione.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 18 Febbraio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BANTI, BESSONE, BURCI, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DADDI, DEL GRECO, GIUNTOLI, GUIDI, LIVINI, LUGARO, LUSTIG, MARCACCI. MYA, NESTI G., OREFICI, PACCHIONI, PIERAGNOLI, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, TANZI, TIBERTI.

Si continua la lettura e la discussione delle istruzioni contro il diffondersi del contagio difterico che vengono approvate articolo per articolo. Prendono parte alla discussione i soci **Banti**, **Chiarugi**, **Puritz**, **Giuntoli**, **Pieragnoli**, **Tanzi**, **Mya**.

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile*.

[Dall'Istituto di Patologia generale della R. Università di Padova diretto dal Prof. I. Salvioli].

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLA FUNZIONE DEL PANCREAS. VALORE DELLE ISOLE DI LANGERHANS IN CONDIZIONI PATOLOGICHE.

Dott. RODOLFO VIGLIANI, Aiuto.

Le isole di *Langerhans* del pancreas furono già da parecchi anni e sono anche oggidì oggetto delle più svariate interpretazioni. Le opinioni che si hanno sulla origine, sulla struttura e sulla funzione di queste speciali formazioni, sono numerosissime e discordanti; per ciò mi è sembrato di non fare cosa del tutto inutile istituendo delle ricerche su tale argomento.

Prima di esporre i risultati da me ottenuti accennerò in breve ai lavori precedenti.

Langerhans (1) nel 1869 studiando la fine struttura del pancreas osservò delle particolari formazioni da lui chiamate isole o gruppi che avevano l'aspetto di piccoli ammassi di cellule poligonali a protoplasma omogeneo, splendente, senza traccia di granuli, ed a nucleo chiaro e rotondo. Questi gruppi erano di varia grandezza e si disponevano per tutta la ghiandola ad eguale distanza gli uni dagli altri. Spesso li trovò in connessione a fibre nervose ed in vicinanza di qualche ganglio, per cui li ritenne organi del sistema nervoso.

Saviotti (2) notò pure nel pancreas degli ammassi cellulari i cui elementi somigliavano agli epiteli dei piccoli condotti escretori e concluse col crederli condotti epiteliali di secondo ordine.

Kühne e *Lea* (3) osservarono nel pancreas del coniglio dei piccoli punti bianchi che apparivano anche ad occhio nudo e che erano costituiti da ammassi di cellule simili a quelle descritte da *Langerhans*, e da numerosi vasi sanguigni. Queste formazioni erano del diametro di 1-2 mm. e nettamente limitate dal tessuto circostante.

In seguito a varie iniezioni fatte per i dotti escretori gli autori ebbero dei risultati negativi, e così escludendo che facessero parte dell'apparato ghiandolare, le ritennero piccole ghiandole linfatiche e le chiamarono « intertubulärer Zellenhaufen ».

Sokoloff (4), *Diekhoff* (5), *Piscinger* (6), *Pugnat* (7), *Schlesinger* (8), *Katz* e *Winkler* (9) sono pure di opinione che le isole di *Langerhans* appartengano al sistema linfatico.

Mouret (15) studiò il pancreas della rana, del coniglio e del cane. Secondo lui le isole di *Langerhans* sarebbero ammassi di tessuto linfoide costituiti da cellule stellate che si anastomizzano fra loro per mezzo di prolungamenti, e da molti leucociti.

Renaut (10) trovò nei mammiferi e negli uccelli delle formazioni rotondeggianti e costanti, della grandezza di un follicolo linfatico, che nelle sezioni apparivano come un cerchio chiaro e che egli chiamò punti follicolari. Essi erano costituiti da una rete di vasi a larghe maglie e da cellule piccole, cilindriche a protoplasma chiaro e leggermente striato.

Podwyssotzki (11) fece le sue ricerche sul cane, uomo, coniglio, topo, colombo, rana e tritone. Egli pure notò dei gruppi di cellule irregolarmente poligonali ed a grosso nucleo, dispersi nel parenchima della ghiandola; non è d'opinione che essi appartengano al sistema linfatico, e per ciò li chiamò pseudofollicoli.

Heidenhain (12) osservò più volte questi ammassi di cellule irregolari, omogenee che si univano in piccoli o grandi gruppi e che nei preparati colorati con carmino allume apparivano come isole quasi incolore; ma non ne conosceva il significato.

Lewaschew (13) notò nel pancreas accanto alle cellule secretorie, delle cellule a grosso nucleo, a protoplasma chiaro splendente, omogeneo, privo di granuli e che assumevano po-

chissimo le sostanze coloranti, e riunite a gruppi; ne osservò delle altre dove scomparivano i limiti fra una cellula e l'altra e si notavano solo i nuclei immersi in una sostanza omogenea. Queste formazioni le osservò sempre nell'interno dei lobuli ghiandolari ed in intima relazione coi condotti escretori, perchè in seguito ad iniezioni potè ottenere che la massa iniettata penetrasse anche fra questi speciali elementi.

L'autore interpretò queste figure come elementi ghiandolari alterati per la attività secretoria, perchè nei cani in seguito ad iniezioni di pilocarpina osservò che questi ammassi cellulari aumentavano di numero.

Bizzozero e *Vassale* (14) nello studio che fecero sulla rigenerazione delle cellule ghiandolari nei mammiferi, confermarono la esistenza delle isole di *Langerhans* nel pancreas e le ritennero organi a sè, e non trasformazioni dei lobuli ghiandolari perchè furono viste anche nei primi stadi di sviluppo e con numerose forme cariocinetiche.

Dogiel (16) adoperando il metodo di *Golgi* cercò se le isole avessero dei condotti escretori; ma ebbe dei risultati negativi. Però egli trovò che le cellule di queste formazioni contengono numerose gocciole di grasso e conchiuse che questi punti devono essere in preda a delle metamorfosi regressive.

Kasahara (17) osservò come si comportasse il tessuto connettivo del pancreas in diversi stati morbosi, e si convinse che le isole del *Langerhans* non erano altro che delle formazioni patologiche.

L'opinione sostenuta da *Lewaschew* secondo la quale le isole di *Langerhans* non sarebbero altro che lobuli ghiandolari trasformati dalla funzione, trovò dei fautori in *Kolossow* (18), *Jarotzki* (19) e *M. E. Laguesse* (20). Quest'ultimo pur ammettendo che tali formazioni siano da classificarsi fra le ghiandole a secrezione interna, non le crede però costanti ed invariabili, perchè nella pecora esse continuano a formarsi durante la vita, e reppresentano porzioni di ghiandola temporaneamente modificata destinata a trasformarsi di nuovo in cavità secernenti.

Gibbes (21), *Harris* e *Gow* (22) sostennero che le isole non

erano altro che resti embrionali; gli ultimi due poi affacciarono anche l'idea che il loro ufficio consistesse nel formare nuovi tuboli ghiandolari o nell' elaborare il fermento diastasico.

V. Diamare (23–24) crede che le isole non rappresentino porzioni rudimentali di pancreas persistenti nel pancreas, ma siano vere e proprie ghiandole a secrezione interna, dette anche ghiandole vascolari. Esse sorgono precocemente da punti svariati di tutto l'albero pancreatico, e compenetrate da tessuto mesodermale (connettivo e vasi) nel corso dell'evoluzione permangono con il loro carattere primitivo di masse o zaffi epiteliali vascolarizzati. Per la loro persistenza in tutti i vertebrati e per la maniera colla quale si sviluppano rappresentano un importante costituente del pancreas. L'A. conchiude col classificarle fra le ghiandole chiuse od endocrine paragonabili ai corpuscoli di *Stannius* ed alle paratiroidi.

W. Schultze (25) volle dimostrare che le isole non partecipavano alla funzione della ghiandola pancreatica, ma che erano formazioni indipendenti. Per raggiungere lo scopo egli isolò una piccola parte della ghiandola con una legatura di seta lasciando intatta la circolazione perchè non insorgesse la grangrena, ed osservò che mentre il tessuto pancreatico legato andava soggetto ad alterazioni evidenti, al contrario le isole rimanevano intatte per forma, grandezza e struttura. Esaminando il pancreas di cavia, l'A. trovò che queste formazioni erano di considerevole grandezza, prive di capsula e che presentavano due sorta di cellule; nella maggioranza erano piccole e con nucleo ricco di cromatina, le altre più grandi con protoplasma colorato intensamente e nucleo la cui cromatina si riuniva nel centro. Egli non trova verosimile che nei mammiferi i lobuli pancreatici possano trasformarsi nelle isole, e classifica queste ultime fra le ghiandole vascolari sul tipo della ipofisi, coll'ufficio di regolare il contenuto zuccherino nel sangue.

Ssobolew (26) descrive le isole di *Langerhaus* come aree chiare di forma ovale, rotonda od irregolare, formate da cordoni cellulari che sono circondati da capillari sanguigni. Le cellule sono poligonali, più piccole di quelle pancreatiche ed

a protoplasma pallido, finamente granuloso; il nucleo è ricco di cromatina e si colora intensamente. Nei roditori (conigli e cavie) si possono distinguere delle cellule centrali a protoplasma pallido, finamente granuloso e nucleo ovale con accentuato reticolo cromatico, delle cellule periferiche più scarse, più grandi con protoplasma a grossi granuli e nucleo che presenta un grande cromosoma al centro. Manca la capsula e lo stroma connettivo. L'autore volle studiare in seguito la funzione delle isole. A tale scopo praticò la legatura del dotto escretore del pancreas ed ottenne che le isole rimanessero invariate. Indi sapendo per gli studi di *Mering* e *Minkowsky* che l'asportazione completa del pancreas provocava il diabete, fece delle ricerche trapiantando una parte della ghiandola ed asportandone la rimanente senza che sorgesse il diabete.

Concluse allora che le isole sono ghiandole la cui secrezione è necessaria per il normale ricambio degli idrati di carbonio.

Schmidt (27) riscontrò tanto nell'uomo che in altri mammiferi che le isole di *Langerhans* sono sicuramente di natura epiteliale e non linfatica, e le descrisse circondate da una leggera capsula connettiva. Si convinse che esse non hanno alcun rapporto coi dotti escretori della ghiandola, e che sono formazioni permanenti non suscettibili di trasformarsi in lobuli secernenti eccetto che in alcune circostanze patologiche.

Giannelli (28-29-30-31) vide che le cellule secretrici alle volte si alternavano colle cellule delle isole, le quali erano sempre in connessione coi tuboli secretori, e crede che queste ultime siano destinate a secernere un fermento pancreatico. Negli anfibi urodeli l'A. riscontrò gli accumuli di *Langerhans* soltanto nella porzione di pancreas proveniente dall'abbozzo dorsale. In seguito ad ulteriori ricerche egli combattè l'ipotesi che le isole sieno adibite ad una secrezione interna, e le ritiene porzioni di ghiandola pancreatica non differenziata e non funzionante, omologhe ad organi sviluppati nei vertebrati più bassi e quindi da essere ritenuti come organi rudimentali.

Orrù (32) studiò la questione nel *gongilus ocellatus* e ritiene che vi siano due specie diverse di isole: le une di na-

tura linfoide e provenienti dalla milza si troverebbero nella porzione splenica del pancreas, le altre di natura epiteliale sarebbero di preferenza nella porzione epatica ed in continuazione coi tubi pancreatici.

Altri seguaci dell'opinione di *Lewaschew* furono *Brachet* (33) e *Mankowski* (34).

Quest'ultimo dopo una serie di ricerche venne alle seguenti conclusioni:

Le isole di *Langerhans* sono lobuli del pancreas trasformati, e si possono osservare delle forme di passaggio fra le cellule delle isole e quelle ghiandolari.

Il loro numero aumenta durante l'attività della ghiandola e diminuisce durante il riposo.

Esse rappresentano uno stadio della attività ghiandolare, ed ogni lobulo alla fine della sua attività secretoria si trasforma in isola di *Langerhans*.

Il passaggio da una forma in un'altra non appare contemporaneamente in tutti i lobuli ghiandolari, ed in uno stesso lobulo si possono vedere cellule in differenti stadi.

S. Tschassownikow (35) ammette egli pure che le isole traggano origine dai comuni lobuli ghiandolari in seguito alla secrezione, ma senza che esse possano ritornare allo stadio di lobuli.

Stangl (36) che si occupò del contenuto in grasso del pancreas, vide che nelle cellule di *Langerhans* esso si disponeva in forma di anello, e da ciò concluse che le isole debbono essere considerate quali formazioni speciali con funzione propria, senza specificare di che funzione si tratti.

Marchioni C. (37) studiando il pancreas del cane osservò che gli isolotti sono disposti con una certa regolarità e che di solito se ne trova uno per ogni lobulo pancreatico.

Le mie ricerche si limitarono ad esaminare il pancreas di alcuni mammiferi: bue, pecora, cane, gatto, coniglio, cavia, topo bianco; e fra questi il coniglio e specialmente la cavia, mi diedero del buonissimo materiale di studio perchè in tali animali le isole di *Langerhans* presentano una grandezza considerevole.

Come liquidi fissatori ho adoperato il Flemming, l'alcool, lo Zenker, il formolo picrico, dando la preferenza ai due ultimi perchè mi diedero risultati migliori.

I pezzi dopo conveniente lavaggio in acqua furono induriti in alcool, passati in xilolo ed inclusi in paraffina.

Riguardo ai metodi di colorazione ho tentato quelle semplici con emallume e con carmino allume, ma con pochi risultati; solamente adoperando la vesuvina le isole di *Langerhans* si colorano più debolmente dei lobuli ghiandolari e quindi risaltano bene sul tessuto circostante. Inoltre ho usato i seguenti metodi: saffranina ed acido picrico, saffranina e violetto di genziana, la miscela *Biondi-Heidenhain* e la colorazione *Van Gieson* con emallume, fuxina ed acido picrico che riscontrai essere la più adatta. Per mettere in evidenza i vasi sanguigni ho iniettato l'intero animale per la carotide con gelatina e bleu di Berlino secondo il metodo di *Thiersch.*

Esaminando il pancreas di un coniglio adulto le isole del *Langerhans* risaltano subito all'occhio perchè sono numerose, di forma talora ovale, talora rotondeggiante od anche irregolare a contorni sinuosi, con un diametro massimo che varia da 80-150 μ. Esse sono distribuite alquanto irregolarmente nella ghiandola pancreatica, si trovano quasi sempre nell'interno dei lobuli, ma qualche volta anche in mezzo al connettivo interlobulare; mancano sempre di capsula e spesso sono limitate dal tessuto ghiandolare da un piccolo spazio che circonda l'isola. Si presentano costituite da cordoni cellulari di uno, due o più ordini di cellule che si anastomizzano fra loro, e fra questi si notano degli spazi che contengono numerosi capillari sanguigni. Questi vasi presentano un decorso alquanto tortuoso, sono di calibro maggiore di quelli del rimanente tessuto pancreatico, derivano da arteriole distinte, ma presentano anche numerose anastomosi coi capillari circostanti; inoltre essi non occupano interamente gli spazi compresi fra i cordoni cellulari. Le cellule sono più piccole di quelle pancreatiche ed a limiti non netti. Il protoplasma finamente granuloso e che si lascia colorire dall'acido picrico contiene un nucleo rotondeggiante grande all'incirca quanto quello delle cellule ghiandolari, ma più ricco di cromatina che si dispone regolarmente.

Nei conigli neonati le isole sono più piccole, con un diametro che varia da 30-90 μ, a contorni regolari, e fra una cellula e l'altra non esistono spazi. I singoli elementi cellulari hanno un forma allungata, con protoplasma finamente granuloso a limiti netti, e nucleo alquanto più grande di quello delle cellule secernenti.

Nelle cavie adulte gli accumuli del *Langerhans* presentano qualche particolarità di struttura che merita di essere notata. Essi hanno un diametro che può raggiungere anche 800 μ; per lo più sono bene limitati dal tessuto pancreatico e privi di capsula. I cordoni cellulari presentano

due sorta di elementi; la maggior parte sono a nucleo piccolo ricco di cromatina che si colora intensamente, alcune altre hanno un nucleo più grande in cui la sostanza cromatica è riunita in uno, due od anche tre nucleoli. Però io non posso convenire con *Ssobolew* che quest'ultima forma cellulare si trovi sempre alla periferia delle isole; al contrario essa si alterna colle altre cellule senza presentare alcuna disposizione speciale e caratteristica. Qualche volta mi accadde di vedere che alcune cellule delle isole facevano parte dei lobuli socernenti.

Nelle cavie di 10-12 giorni queste formazioni sono molto più piccole ed a limiti poco netti, per cui occorre una attenta osservazione per non confonderle col rimanente tessuto ghiandolare. Anche qui si possono notare le due sorta di cellule che costituiscono i cordoni.

Nei topi bianchi gli accumuli di *Langerhans* hanno forma e grandezza varia da 48-250 μ; presentano limiti molto netti per cui spiccano bene sul tessuto ghiandolare. Essi constano di un ammasso di cellule piccole addossate le une contro le altre, con protoplasma finamente granuloso che si colora molto debolmente, e nucleo piccolo rotondeggiante od ovale ricco di cromatina. In causa di questo addensamento delle cellule i capillari sono scarsi.

Nella pecora questi accumuli hanno talvolta una forma speciale, molto allungata; ne ho misurati alcuni che avevano questi diametri: 168 × 24 μ. Essi sono a limiti poco netti e privi di capsula, e si distinguono dai lobuli in mezzo ai quali si trovano, perchè si colorano più debolmente. Le cellule sono piccole, con protoplasma che ha una certa affinità per l'acido picrico e con nucleo rotondeggiante. Alcune volte queste isole si presentano come un gruppo di nuclei molto addossati gli uni accanto agli altri ed immersi in una massa finamente granulosa, senza che si distinguano i contorni cellulari.

Per vedere come si comportano le isole del *Langerhans* nella vita intrauterina ho esaminato alcuni embrioni di coniglio, di cavia e di topo bianco. In un embrione di coniglio lungo 25 mm. il pancreas si presenta costituito in parte da cordoni cellulari pieni, in parte da tuboli ramificati i quali constano di un unico strato di cellule cubiche a grosso nucleo e scarso protoplasma. Di quando in quando si notano degli ammassi cellulari pieni che alle volte si continuano colla parete dei tuboli. Essi sono costituiti da grandi cellule di forma pressochè cilindrica, aventi un grosso nucleo povero di cromatina e citoplasma finamente granuloso.

In un embrione di coniglio lungo 35 mm. il pancreas consta di tuboli ramificati. Le isole del *Langerhans* risaltano già bene fra i tuboli ghiandolari e sono costituite da elementi più grandi di quelli pancreatici.

In un embrione di topo bianco lungo 20 mm. ho notato che questi accumuli si trovano specialmente lungo l'asse longitudinale della ghiandola intorno ai grossi condotti escretori e presentano dei nuclei in mitosi.

Inoltre allo scopo di stabilire se queste formazioni erano stabili,

oppure se poteva variare il loro numero o la struttura aumentando o diminuendo la attività funzionale della ghiandola pancreatica, ho praticato nei conigli delle forti iniezioni di pilocarpina per stimolarne la secrezione; ed ho constatato che quelle non aumentano di numero nè restano alterate minimamente nella forma e struttura. Parimente negli stessi animali dopo un digiuno di 5-6 giorni il tessuto pancreatico rimane alquanto alterato perchè nelle cellule secernenti è aumentata la zona interna granulosa e quasi scomparsa la zona esterna chiara, ed inoltre i limiti non sono bene netti; ma però gli accumuli del *Langerhans* non sono diminuiti e tanto meno scomparsi. Essi spiccano meno sul tessuto ghiandolare perchè questo ha perduto alquanto la proprietà di colorarsi; ma facendo attenzione si riconoscono sempre perchè le loro cellule mancano affatto dei granuli di zimogene di cui invece sono ricchi gli elementi pancreatici.

Nelle cavie tenute a digiuno ebbi i medesimi risultati.

Per ultimo presi un cane del peso di kg. 10 e lo sottoposi a digiuno rigoroso per 30 giorni, tantochè l'animale morì per inanizione. Esaminato il pancreas vi riscontrai ancora le isole del *Langerhans* che erano numerose e ben conservate. Ora se queste formazioni dovessero rappresentare lo stadio finale della attività secretoria dei lobuli, in tal caso, essendo la ghiandola in riposo da molto tempo, esse avrebbero dovuto scomparire affatto.

Stabilito dunque che gli accumuli del *Langerhans* sono organi indipendenti dal tessuto pancreatico secernente, mi sono proposto di istituire delle ricerche per poter chiarire l'ufficio che hanno nell'organismo.

A tale scopo cercai di ottenere sperimentalmente un diabete nei conigli e nei cani mediante un avvelenamento da florizina (glicoside della formula C^{21} H^{24} O^{10}). Questa sostanza fu somministrata per la via digerente e giornalmente nelle proporzioni di gr. 0,30 per ogni kg. in peso, e per la durata di 4, 7, 16, 25, 30, 39 giorni. Gli animali furono alimentati a dieta mista.

Le orine furono raccolte ed esaminate giorno per giorno e si riscontrarono sempre in quantità abbondante con reazione acida, con peso specifico elevato ed oscillante fra 1030 e 1050. Si ebbero tracce di albumina eccetto che nei primi due o tre giorni dell'avvelenamento. Il glucosio fu trovato sempre in quantità abbondante colle reazioni di *Fehling* e di *Nylander;* dell'acetone non si potè constatare la presenza

malgrado la prova del iodoformio secondo *Lieben*, e la prova di *Legal* col nitroprussiato di soda.

Ora volendo paragonare il pancreas dogli animali sottoposti all'avvelenamento con quello degli animali di controllo, procurai che fossero tutti nelle medesime condizioni di digestione, e cioè sempre a digiuno; inoltre adoperai gli stessi liquidi fissatori e per la stessa durata di tempo. Di più allo scopo di poter vedere quali modificazioni si stabilivano nel pancreas di uno stesso cane in seguito al diabete, mediante una laparotomia asportai un pezzetto della ghiandola fissandolo coi soliti metodi, ed allorchè la ferita delle pareti addominali era bene rimarginata, somministrai all'animale la florizina.

Orbene, esaminando il pancreas degli animali sottoposti all'avvelenamento da florizina non mi fu dato mai di riscontrare delle alterazioni, sia macroscopiche che microscopiche. Le cellule pancreatiche si presentano allo stato normale; i rapporti fra la zona interna granulosa e quella esterna non sono mutati e così pure le cellule centro-acinose conservano la loro disposizione solita. Non ho trovato alterazioni notevoli dei condotti escretori e dei grossi vasi, e nemmeno iperplasia del tessuto connettivo interlobulare.

Per quanto riguarda le isole di *Langerhans* io le riscontrai sempre tali e quali si possono vedere nel pancreas degli animali sani, e cioè esse sono costituite da un ammasso piuttosto compatto di cellule a limiti netti, ma senza essere divise dal tessuto ghiandolare circostante da alcuna capsula. Queste isole presentano un diametro che varia da 60–150 μ. Delle cellule alcune sono costituite da nuclei rotondeggianti ricchi di cromatina, altre da nuclei ovali più grandi e più poveri di sostanza cromatica. Il protoplasma è piuttosto scarso, poco colorabile e finamente granuloso. Questa disposizione granulare del protoplasma non si trova per niente modificata negli animali resi diabetici sperimentalmente; e per ciò non posso convenire con *Ssobolew* (38) il quale trovò aumento dei granuli del citoplasma nei cani alimentandoli con molti idrati di carbonio e facendo delle iniezioni endovenose di soluzioni di glucosio. *Trambusti* e *Nesti* (39) vollero vedere

quali alterazioni si stabilivano nei vari organi dei conigli e cani in seguito al diabete da florizina, e nel pancreas trovarono che era ingrandita la zona interna delle cellule ghiandolari ed impicciolita l'esterna, ma non accennarono come si comportassero le isole di *Langerhans*. Trovarono degenerazione grassa del fegato, necrosi da coagulazione nei tubuli contorti dei reni, e conchiusero col dire che nel cane mediante l'avvelenamento da florizina si possono ottenere le medesime alterazioni anatomiche che si hanno nel diabete vero. *A. Seelig* (40) nel diabete da florizina dei conigli trovò sempre delle alterazioni renali. *Schimdt* (41) in seguito ad iniezioni di soluzioni al 20 °/₀ di glucosio nei topi e nelle cavie non trovò mai alterazioni delle isole di *Langerhans*

Alcuni autori come *Ssobolew* (42), *Herzog* (43), *Schmidt* (44), *Weichselbaum* e *Stangl* (45), *B. Fischer* (46), trovarono in casi di diabete mellito diminuzione di numero, atrofia e degenerazione delle isole di *Langerhans*. D'altra parte *Griesinger* sopra 64 sezioni di diabetici trovò 32 volte alterazioni renali. *Seegen* ne trovò 20 su 30, e *Dickinson* 25 su 27. *Pisenti* ed *Acri*, *Ferraro* (47) ed *Ebstein* (48) trovarono nefrite interstiziale, endoarterite, degenerazione ialina degli epiteli dei tuboli retti, focolai di necrosi da coagulazione e cirrosi del fegato.

Dieckhoff (49) constatò che in parecchie malattie del pancreas senza essere accompagnate da diabete le isole di *Langerhans* non erano visibili, mentre queste stesse rimanevano inalterate in alcuni casi di diabete. *Hansemann* (50–51) sostiene che le isole non hanno alcuna relazione con tale malattia, e che in 34 casi di diabete pancreatico le isole non mancavano, solo in qualche caso erano scarse.

Gutmann (52) in 3 casi di diabete non trovò alcuna alterazione delle isole.

M. L. Gentes (53) in un caso trovò degenerazione ialina del pancreas che si estendeva tanto sugli acini che sulle isole, e per ciò non si sente autorizzato ad ammettere che soltanto queste ultime siano la causa dell'alterato ricambio materiale del diabete.

Ora data tutta questa disparità di reperti necroscopici in

casi di diabete vero, e dato che i risultati dei vari esperimentatori sono abbastanza discordanti nello stabilire donde provenga veramente questa secrezione interna atta ad assimilare lo zucchero dell'organismo, secondo i risultati delle mie ricerche tendo ad escludere che le isole di *Langerhans* abbiano influenza sul ricambio degli idrati di carbonio.

Per gli studi di *Mering* e *Minkowski* (54-55), *Hedon*, *Boccardi*, *De Dominicis*, *Caparelli*, *Anorzan* e *Vaillard*, *Katz* e *Winkler* bisogna ammettere che il pancreas abbia una grande influenza in questa parte del ricambio materiale dell'organismo. Ed infatti questi autori ottennero il diabete negli animali in seguito alla completa estirpazione della ghiandola, lo fecero cessare in questi stessi animali mediante il trapianto di pezzi di pancreas, ed infine asportando anche questi ultimi ricomparve la malattia. Così *O. Cohnheim* (56) spremendo dei muscoli e del tessuto pancreatico ottenne un liquido il quale, mescolato a dello zucchero e mantenuto alla temperatura del corpo, non dava più le reazioni caratteristiche del glucosio; e l'A. concluse col dire che nei muscoli esiste un fermento il quale si trova allo stato latente e che viene attivato da una sostanza derivante dal pancreas per secrezione interna.

Ma però se si potè finora stabilire che questa secrezione interna deriva dal pancreas, non è ancora dimostrato in modo inoppugnabile che essa prenda origine dalle isole di *Langerhans*, il che anzi, come ripeto, io tendo ad escludere.

* * *

Da quanto ho esposto finora mi pare di poter dedurre le seguenti conclusioni:

1° Le isole di *Langerhans* devono essere ritenute come formazioni costanti a struttura ben definita, simile a quella delle ghiandole vascolari.

2° Esse sono costituite da cordoni di cellule di natura epiteliale e da vasi sanguigni che per la loro abbondanza e per l'ampiezza del loro calibro si differenziano nettamente da quelli del rimanente tessuto ghiandolare.

3° Si ritrovano costantemente in tutti i vertebrati e sono distribuite irregolarmente nella ghiandola.

4° Data la loro presenza anche nei primi stadi della vita embrionale, nel qual tempo non si può parlare di attività secretoria del pancreas, e poichè tanto nelle varie fasi naturali funzionali della ghiandola, quanto in quelle ottenute sperimentalmente con forti stimoli, gli accumuli di *Langerhans* non subiscono alcuna modificazione di numero, forma e struttura, essi devono essere ritenuti come organi indipendenti dal tessuto pancreatico.

5° Per quanto riguarda la loro funzione nell'organismo, io non posso ammettere che essi abbiano influenza sul consumo dello zucchero.

* * *

A termine di questo lavoro mi è grato e doveroso ringraziare il mio maestro prof. *Salvioli*, che mi fu guida nelle mie ricerche.

Padova, maggio 1904.

Bibliografia.

1. Langerhans, Beiträge zur mikroscopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. (Med. Inaug. Diss., Berlin, 1869).
2. Saviotti, Untersuchungen über den feineren Bau des Pankreas. (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. V).
3. Kühne u. Lea, Ueber die Absonderung des Pankreas. (Verh. Naturhist. Ver. Heidelberg., Bd. 1874-76).
4. Sokoloff, Ueber di Bauchspeicheldrüse in den verschiedenen Phasen ihrer Thätigkeit. (Referat in den Jahresberichten über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie, Bd. XIII).
5. Diekhoff, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas. Leipzig, 1894.
6. Piscinger, Beiträge zur Kenntniss des Pankreas. (Diss. München, 1895).
7. Pugnat, Recherches sur l'istologie du Paucréas des oiseaux. (Journ. de l'Anat. et de la Physiol., 1897).
8. Schlesinger, Die Enkrankungen des Pankreas bei hereditärer Lues. (Virch. Arch., Bd. 154).

9. KATZ u. WINKLER, Experimentelle studien über die fettgewebsnekrose des Pankreas. (Arch. f. Verdauugskrankheiten, Bd. IV).
10. RENAUT, Sur le organes lympho-glandulaires et le pancréas. (C. R. Acad. Sc.).
11. PODWYSSOTZKI, Beiträge zur Kenntniss des feineren Baues der Bauchspeicheldrüse. (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 21).
12. HEIDENHAIN, Beiträge zur Kenntniss des Pankreas. (Arch. für ges. Physiologie, 1875).
13. LEWASCHEW, Ueber eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warm blütiger Thiere bei starker Absonderungsthätigkeit der Drüse. (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 26).
14. BIZZOZZERO e VASSALE, Ueber die Erzeugung und die physiologische Regeneration der Drüsenzellen bei den Saügethieren. (Virch. Arch., Bd. 110).
15. MOURET, Tissu lymphoide du pancréas et le cellule centro-acineuse. (Compt. rend. Soc. Biol. 1894).
16. DOGIEL, Zur frage über die Ausführgänge des Pankreas des Menschen. (Arch. f. Anat. u. Phys., 1893).
17. KASAHARA, Ueber das Bindegewebe des Pankreas bei verschiedenen krankheiten. (Virch. Arch., Bd. 143).
18. KOLOSSOW, Eine Untersuchung des Epitelgewebes, besonders der Drüsenepithelien und deren Resultate. (Arch. f. Mikr. u. Entwick., Bd. 52).
19. JAROTZKI, Ueber die Veränderungen in der Grösse und in Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition. (Virch. Arch, Bd. 156).
20. LAGUESSE, Sur la variabilité du tissu endocrine dans le pancréas. (Compt. rend. Soc. Biol., 1899).
21. GIBBES, On some points in the minute structure of the pancreas. (Quarterly Journal of microscopical science, Bd. 24, 1884).
22. HARRIS and GOW, Note upon one or two points in the comparative histology of the pancreas. (The Journ. of Phys., Vol. XV).
23. V. DIAMARE, Sul valore anatomico e fisiologico delle isole di Langerhans. (Anat. Anz., 1899, Bd. 16).
24. V. DIAMARE, Studi comparativi sulle isole di Langerhans del pancreas. (Internat. Monatsch. f. Anat. u. Phys., 1899, Bd. 16).
25. W. SCHULTZE, Die Bedeutung der Langerhanschen Inseln in Pankreas. (Arch. f. Mik. Anat., Bd. 56).
26. SSOBOLEW, Zur normalen und pathologischen Morfologie der inneren Secretion der Bauch speicheldrüse. (Virch. Arch., Bd. 168).
27. SCHMIDT, Ueber die Beziehung der Langerhans'schen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. (Münch. Med. Woch., 1902).
28. GIANNELLI, Ricerche macroscopiche e microscopiche sul pancreas. (Atti della R. Accad. dei fisiocritici in Siena, Vol. 10, 1898)

29. GIANNELLI, Sullo sviluppo del pancreas nella Seps chalcides con qualche considerazione sullo sviluppo del fegato e della milza. (R. Accad. dei fisiocritici in Siena, Vol. 10, 1898).
30. GIANNELLI, Sulla disposizione degli accumuli di Langerhans nel pancreas degli anfibi urodeli. (Atti R. Accad. fisiocritici in Siena, Vol. II, pag. 233).
31. GIANNELLI, Sul significato degli accumuli del Langerhaus. (Atti R. Accad. fisiocritici in Siena, Vol. II, pag. 406).
32. ORRÙ, Sullo sviluppo degli isolotti del Langerhans nel *gongilus ocellatus*. (Monit. Zool. It., Vol. II, 1900).
33. BRACHET, Die Entwicklung und Histogenese der Leber und des Pancreas. (Ergebnisse der Anat. u. Entwick., Bd. VI, 1896).
34. MANKOWSKI, Ueber die mikroskopischen Veränderungen des Pancreas nach Unterbindung einzelner Theile und über einige mikrochemische Besonderheiten der Langerhans'schen Inseln. (Arch. f. Mikr. Anat., Bd. 59).
35. S. TSCHASSOWNIKOW, Ueber die Struktur und die funktionellen Veränderungen der Pankreaszellen. (Warschau, 1900).
36. E. STANGL, Zur Histologie des Pankreas. (Wien. Klin. Wochenschr., 1901. S. 964).
37. C. MARCHIONI, Ricerche sull' istologia normale degli isolotti di Langerhans di alcuni mammiferi col metodo Galeotti. (Sperimentale, 1904, N. 1).
38. SSOBOLEW, Ueber die Structur der Bauchspeicheldruse unter gewissen pathologischen Bedingungen. (Centralbl. f. Allg. Path., 1900, S. 202).
39. TRAMBUSTI e NESTI, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Phlorizin-Diabetes. (Ziegler's Beiträge, Bd. 14).
40. A. SEELIG, Ueber Phloridzindiabetes. (Deut. med. Woch., 1900, S. 705)
41. SCHMIDT, loc. cit.
42. SSOBOLEW, loc. cit.
43. HERZOG, Zur Histo-Pathologie des Pankreas beim Diabetes mellitus. (Virch. Arch., Bd. 168, S. 83).
44. SCHMIDT, loc. cit.
45. WEICHSELBAUM u. STANGL, Zur Kenntniss der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. (Wien. Klin. Wochenschr., 1901, S. 968).
46. B. FISCHER, Ueber Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veranderungen des Pancreas und der Leber bei Diabetes mellitus. (Virch. Arch., Bd. 172, 1903).
47. FERRARO, Alterazioni istologiche dei diversi organi e tessuti nel diabete mellito. (Morgagni, 1883).
48. EBSTEIN, Ueber Drüsen epithelnekrose bei Diabetes mellitus. (Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1881).

49. DIECKHOFF, Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Diabetesfrage. (Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin, Leipzig, 1895).
50. HANSEMANN, Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. (Zeitschrift fur Klin. Medizin, 1894.
51. HANSEMANN, Ueber die Struktur und das Wesen der Gefässinseln des Pankreas. (Verhandlungen der pathol. Gesellsch., 1901).
52. GUTMANN, Beitrag zur Pathologie des Pankreas bei Diabetes. (Virch. Arch., Bd. 172, 1903).
53. M. L. GENTES, Compt. rend., 1903, pag. 934.
54. MERING u. MINKOWSKY, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol., Bd. 26, S. 371.
55. MINKOWSKY, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. (Arch. f. exper. path. u. Pham., Bd. 30-31).
56. O. COHNHEIM, Die Zuckerverbrennung in Organismus und ihre Beeinflussung durch das Pankreas. (Munch. Med. Woch., 1903, No. 46).

[Laboratorio di materia medica
del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze, diretto dal Prof. G. Bufalini].

LE MODIFICAZIONI DEL POTERE RIDUTTORE DELLE ORINE NELL' AVVELENAMENTO SPERIMENTALE PER COCAINA.

Dott. LEONE MAESTRO.

Lo studio del potere riduttore delle orine è biologicamente e clinicamente molto più interessante di quello che si dovrebbe arguire dall' abbandono in cui questo genere di ricerche è comunemente lasciato. Come l' urea rappresenta l' indice più importante della disassimilazione organica, così all' opposto il dosaggio delle sostanze estrattive, ossia delle sostanze non del tutto disintegrate, dà un' indicazione preziosa delle ossidazioni incomplete che avvengono nell' economia. Quando poi si metta in rapporto il dosaggio ureico con quello del potere riduttore delle orine, noi potremo conoscere, come dice con frase efficace *Hélier* (1), quanto nell' organismo è stato bruciato e quanto può ancora bruciare. Per tal modo lo studio del ricambio per ciò che riguarda l' equilibrio azotato e specialmente il metabolismo interorganico delle sostanze proteiche non ne verrà che molto più esattamente rischiarato, e sarà concesso trarne utili nozioni per la clinica e per la chimica biologica.

Il potere riduttore delle orine dipende dal fatto che in esse si trovano, oltre le combinazioni glucuroniche e l' acido solfocianico, in maggiore o minore proporzione alcune sostanze

(1) Helier, Comptes rendus des séances de l'académie des sciences, Tome 128, pag. 319.

organiche, quasi tutte azotate, meno ossigenate dell'urea e dell'acido urico, e che appunto perchè ossidate imperfettamente, hanno la proprietà di sottrarre l'ossigeno dagli ossidi o dai sali metallici più facilmente attaccabili (sostanze estrattive di *Gautier*). La loro costituzione chimica non è bene definita, per cui non ci è ancora dato di farne dosaggi ponderali distinti, ma però non riesce difficile di ottenerne un dosaggio complessivo.

* * *

Accenno intanto ai principali metodi per il dosaggio di queste sostanze riduttrici sia delle orine che dei tessuti. *Gautier* (1) tratta l'orina con soluzione cupropotassica in presenza di lieve quantità di H_2SO_4 ed aggiunge poi solfocianuro ammonico: dal peso del solfocianuro di rame che si forma, proporzionale all'ossido di rame ridotto, desume il potere riduttore dell'orina. *Salkowski* adotta presso a poco lo stesso metodo, sostituendo l'HCl all'H_2SO_4 ed il rodanato potassico al solfocianuro ammonico.

Grützner (2), *Geschleiden* (3), *Cervello* e *Giacco* (4), i quali studiarono l'azione riduttrice dei tessuti, si valsero per il dosaggio della disossidazione dei sali ferrici in ferrosi, o dei nitrati in nitriti: *Abélous* (5) e *Gérard* (6), oltre al metodo della riduzione dei nitrati, utilizzarono anche l'acqua bromata; *Binz* (7) ricorse alla riduzione dell'acido arsenico in arsenioso, *Magnanimi* (8) utilizza il metodo di *Feldhausen-Kubel* il quale consiste, come è noto, nella trasformazione dell'HNO_2 in HNO_3 mediante l'ossidazione con permanganato potassico in eccesso,

---

(1) Gautier, *Cours de chimie*, 1892, pag. 665.
(2) Grützner, Pflüger's Archiv, Bd. VII.
(3) Geschleiden, Pflüger's Arch., Bd. VIII.
(4) Giacco, Archivio di farmacologia e terapeutica, 1899.
(5) Abélous, Arch. de physiologie norm. et pathol., 1897, pag. 1.
(6) Gérard, Compt. rend. Acc. des sc., 1899, 2.
(7) Binz, Archiv di Schmiedeberg, anno 1898, pag. 275.
(8) Magnanimi, Boll. acc. medica di Roma, 1902, fasc. I.

e titolando di nuovo con una soluzione di sale di *Mohr*. *Ehrlich* (1), *Rey-Paylhade* (2), e *Ducceschi* impiegarono il bleu di alizarina, quello di ceruleina, il guaiaco ossidato bleu od altre sostanze analoghe le quali si decolorano per l'azione riduttrice dei tessuti.

Però i metodi più esatti per la valutazione delle sostanze riduttrici delle orine sono quelli di *Richet* ed *Étard* (3), quello di *Hélier* (4), addottato salvo piccole modificazioni da *Benedicenti* (5), e quello di *Bufalini* (6). Quest'ultimo metodo si basa sull'impiego di un apparecchio dal *Bufalini* stesso ideato: al quale apparecchio *Lucatello* (7) ha aggiunto recentemente alcune modificazioni. Queste però mi sembrano inutili perchè non semplificano le manovre e danno risultati di esattezza inferiore a quelli del metodo originale di *Bufalini* da me seguito. Ciò forse dipende dal fatto che *Lucatello* ha adoperato un ureometro *Bufalini* di fabbricazione non accurata e di modello antiquato.

Richet ed *Étard* lasciano a contatto con l'orina l'acqua bromata, la quale ossida le materie estrattive conforme alla formula:

$$2\,Br + H_2O = 2\,H\,Br + O,$$

e poi si dosa il Br rimasto libero col protocloruro di stagno in presenza di ioduro potassico per svelare le tracce minime di Br rimasto libero, conforme alle formule:

$$H_2O + 2\,Br + Sn\,Cl_2 = Sn\,Cl_2\,O + 2\,H\,Br$$

e per il Br esuberante:

$$Br + KJ = K\,Br + I.$$

---

(1) EHRLICH, *Das Sauerstoffs-Bedürfniss des Organismus*. Berlin, 1885.
(2) REY-PAYLHADE, Comptes rend. Acad. des sciences, 1897.
(3) RICHET e ÉTARD, Travaux lab. Richet, 1898.
(4) HÉLIER, ibidem.
(5) BENEDICENTI e SANDRI, *La respirazione nelle gallerie*. Milano, 1900.
(6) BUFALINI, Sperimentale, 1903, fasc. 4.
(7) LUCATELLO, Gazzetta degli ospitali e delle cliniche, 12 aprile 1903.

Questo metodo ha l'inconveniente della facile alterabilità del reattivo stannoso che è necessario preparare volta per volta, e lascia alcun poco a desiderare circa all'esattezza.

Hélier usa un metodo analogo a quello di *Kubel* destinato alla determinazione quantitativa delle materie organiche delle acque potabili, e precisamente il seguente. Egli prende 10 cc. di orina e vi aggiunge 10 cc. di H_2SO_4 concentrato: indi vi lascia colare fino a colorazione rosea persistente una soluzione contenente g. 6,36 di permanganato potassico per litro, e legge il numero *n* dei cc. di permanganato impiegati per ossidare le sostanze riduttrici. Il quale numero *n*, ossia la quantità di permanganato ridotto dall'unità di misura dell'orina, rappresenterebbe il potere riduttore della stessa. Questo calcolo, come osserva *Bufalini*, non è esatto perchè dovrebbe essere completato colla traduzione dei cc. del permanganato ridotto in cifre indicanti il peso di O occorso per ossidare le sostanze riducenti contenute nell'orina trattata col reattivo manganico.

Molon (1) recentemente studiando il potere riduttore dei liquidi organici ha apportato una modificazione al metodo *Hélier*. Egli fa bollire la miscela di orina, H_2SO_4 e permanganato per 5 minuti, poi lascia raffreddare a 70° indi aggiunge altrettanti cc. di acido ossalico di titolo noto quanti furono i cc. di permanganato adoperati. Dosa poi l'eccesso di acido ossalico con nuova aggiunta di permanganato, e dal permanganato ridotto da 1 cc. di orina ricava il potere riduttore della stessa. Quantunque il *Molon* dosi a parte l'urea (egli non dice se previa depurazione della orina), egli include nella cifra rappresentante il potere riduttore dell'orina tutto il complesso organico della stessa, escluse solamente le albumine, conglobando quindi l'urea alle sostanze estrattive propriamente dette. La mancanza di distinzione dei due valori non mi sembra pertanto molto opportuna.

Molto più esatto è il metodo di *Bufalini* il quale si basa sulla nota proprietà ossidante dell'ipobromito sodico. Questo

---

(1) MOLON, Gazzetta degli Ospedali, 1908, n. 149, pag. 1572.

reattivo, quando viene messo a contatto con una data quantità di orina cede alle sostanze riduttrici contenute in essa il suo ossigeno, trasformandosi in bromuro sodico.

Titolando antecedentemente con H_2O_2 il tasso dell'ipobromito, e poi ad ossidazione compiuta dosando di nuovo con H_2O_2 l'ipobromito non ridotto, conforme alla equazione

$$BrONa + H_2O_2 = NaBr + H_2O + 2O$$

si ha per differenza la quantità di O assorbita dalle sostanze riduttrici contenute nell'orina che si vuole esaminare. Tenendo calcolo che nella reazione ora esposta un atomo di O è dovuto all'ipobromito e l'altro all'H_2O_2, bisogna dividere per 2 il numero dei cc. di O ottenuti: e riducendoli poi a 0° e 760° conforme alla formula di *Régnault*

$$V = V' \frac{H - F}{760(1 + 0.003605)t}$$

o più semplicemente col mezzo delle tavole del dott. *Filippi*(1) aiuto di questo laboratorio, e moltiplicando per 0.00143 (peso di un cc. di ossigeno a 0° e 760°), si ha finalmente il vero equivalente di riduzione dell'orina, ossia « la quantità in peso di O che un gr. di orina è capace di sottrarre all'ipobromito (o ad altro reattivo ossidante) con cui viene messo a contatto in condizioni determinate ».

Come ho detto più sopra e come recentemente ha dimostrato anche *Ascoli* (2), il dosaggio delle sostanze estrattive dell'orina non ha per sè notevole valore, se i dati ottenuti non si pongono in relazione con le cifre rappresentanti l'eliminazione giornaliera dell'urea.

(1) Filippi, *Un nuovo ureometro clinico*. Palermo, 1902.

(2) Ascoli, *Sul ricambio azotato intermedio e l'uropoiesi vitale*. (Gazz. ospitali, 28 settembre 1900).

Per dosare l'urea mi sono valso dell'ottimo ureometro del *Bufalini* del quale ho potuto anch'io constatare la precisione ripetendo, indipendentemente da altro osservatore che l'aveva poco prima eseguito, uno stesso dosaggio ed ottenendone cifre identiche. Questo ureometro è stato dettagliatamente descritto dall'autore medesimo (1) e da *Filippi* (2): ed io ne accenno soltanto il funzionamento per la maggiore chiarezza della descrizione delle mie ricerche.

Lo strumento consta, come è noto, di due parti distinte:

a) di due tubi lunghi circa 30 cm., uno dei quali è una comune pipetta rovesciata e graduata a decimi di cc. tenuti verticali e paralleli tra di loro per mezzo di apposito sostegno, comunicanti al loro estremo inferiore per un tubo di gomma lungo circa 40 cm. Quando si versi dell'acqua in questo sifone si ha una specie di manometro ad aria libera (il tubo non calibrato essendo aperto alla sua estremità superiore) ed a doppia branca. La pipetta in alto finisce ad U rovesciato, ed alla sua estremità libera è innestato un tubo di gomma con un turacciolo pure di gomma forato;

b) di un palloncino doppio, della capacità complessiva di circa 15–20 cc., nelle due camere del quale si dispongono i due liquidi che devono tra loro reagire. Il collo del palloncino può imboccare fortemente, a tenuta d'aria, il tappo di gomma, in modo da avere una specie di camera chiusa comunicante con un manometro.

Disposti col mezzo di una pipetta i due liquidi (orina ed ipobromito) nelle due camere del palloncino, si applica quest'ultimo al manometro. Alzando od abbassando la branca non graduata dello strumento si ristabilisce il livello dell'acqua nei due tubi, e se ne fa la lettura.

Inclinando con delicatezza a destra ed a sinistra ripetute volte il palloncino, i due liquidi si mescolano e succede la nota reazione

$$CO(NH_2)_2 + 3\,BrONa = 2\,H_2O + 3\,NaBr + CO_2 + 2\,N$$

(1) BUFALINI, citato.
(2) FILIPPI, citato.

per cui, anidride carbonica e bromuro sodico rimanendo disciolti, l'azoto che si sviluppa si raccoglie nella parte superiore della pipetta graduata, respingendo in basso l'acqua la quale sale di altrettanto nel tubo non graduato.

Dopo avere atteso 20 minuti circa affinchè si disperda il calore prodotto dalla reazione, si livella di nuovo l'acqua nei due tubi e si fa la lettura del nuovo livello nel tubo graduato, si sottrae a questo la cifra indicante in cc. il livello antecedente alla reazione, si riduce il numero ottenuto a 0° e 760° ed infine con la nota formula

$$U = \frac{1 \times V}{354,33}$$ [1]

si ha l'urea contenuta in 1 cc. di orina.

Lo strumento ora descritto serve ottimamente, come dirò poi, anche per il dosaggio delle sostanze riducenti.

* * *

Se si eseguisse il dosaggio ureico coll'orina bruta o semplicemente filtrata, come col metodo di *Esbach* (inesatto anche per l'imprecisione dello strumento), si avrebbe una cifra di azoto erronea per eccesso e precisamente compresa bensì tra l'azoto ureico e l'azoto totale, ma molto più vicina a quest'ultimo: e l'errore è talvolta persino di $^1/_6$ del valore reale.

È necessario quindi, prima di eseguire il dosaggio ureico, eliminare dall'orina tutte le altre sostanze azotate quali l'acido urico, la creatina, la creatinina, le leucomaine, la guanina e soprattutto i sali ammoniacali; perchè queste sostanze, quasi tutte attaccabili dall'ipobromito, danno per loro conto azoto il quale viene a torto attribuito all'urea.

---

[1] Un gr. di urea dovrebbe svolgere cc. 371,87 di Az. Coll'ipobromito però se ne ottengono solo cc. 354,33 perchè una piccola parte di Az. come dimostrarono *Fauconnier*, *Foster* e *Bufalini* si trasforma in nitrati e cianati alcalini ed in altri composti azotati di natura indeterminata.

Vàri sono i metodi per depurare l'orina dalle materie estrattive: tra essi i principali sono quelli di *Mörner Sjöqwist*, e quello di *Pflüger–Bleibten* modificato da *Moreigne*, *Guillemard*, *Chassevant*, *Gumbich* ed altri.

Accenno soltanto di sfuggita al metodo *Mörner Sjöqwist* per ricordare quanto sia, sebbene esatto, complicato ed anche costoso.

« A 5 cc. di orina si aggiungono 5 cc. di soluzione satura di $Ba\,Cl_2$ contenente 5 p. 100 di barite caustica, 65 cc. di alcool a 97° e 35 cc. di etere. Dopo 24 ore di contatto si filtra e si lava il precipitato con circa 50 cc. di mescolanza etereo-alcoolica. Il filtrato viene riscaldato fino ad eliminare l'alcool e l'etere: si aggiungono allora circa gr. 5 di magnesia calcinata per eliminare la residuante ammoniaca dei sali ammoniacali, e qualche goccia di acqua.

« Si continua l'evaporazione fino a ridurre il liquido a 10 cc. Allora si neutralizza, indi si acidifica con alcune gocce di acido solforico diluito, e poi si riprende l'evaporazione fino a ridurre la miscela a 6 cc. Allora col metodo di *Kjeldahl* si dosa l'azoto totale, dal quale con la nota formula si deduce l'urea ».

Moreigne (1) propone due metodi di depurazione delle orine: il migliore dei quali accoppia l'azione eliminatrice dell'acetato di piombo con quella dell'acido fosfotungstico. È noto infatti che col solo acetato di piombo non si libera l'orina completamente dai sali ammoniacali, dalla creatina, nè dalla guanina, mentre invece con l'acido fosfotungstico, sebbene non si precipitino tutti i principî azotati, ne rimangono tanto pochi che la quantità di azoto da essi sviluppata è, si può dire, insignificante.

La creatina e le basi creatiniche, i peptoni, le diverse leucomaine, le albumosi e le altre materie albuminoidi sono precipitate allo stato di fosfotungstati. Altrettanto può dirsi della xantina e basi xantiniche sebbene queste sostanze, sempre in

---

(1) Moreigne, Journal de Pharm. et Chimie, 1898, tomo VIII, pagine 197-241.

tracce minime, abbiano pochissima importanza, e siano anche precipitate dall'acetato di piombo. La leucina e la tirosina, raramente presenti nelle orine normali, non precipitano nè con l'uno, nè con l'altro dei due reagenti: il che è insignificante trattandosi di sostanze non attaccabili dall'ipobromito. Altrettanto dicasi dell'acido ippurico e degli amidoacidi (*Jaksch*). I sali ammoniacali vengono precipitati dall'acido fosfotungstico in presenza di HCl, il quale serve pure a precipitare quasi completamente l'acido urico, che del resto non è solubile che in una proporzione quasi insignificante, cioè di gr. 0,004 per 100.

Chassevant (¹) dimostrò che anche l'urea potrebbe precipitare in forma di fosfotungstato, soltanto quando è in concentrazione superiore al 2 per 100: ad evitare ciò è quindi sufficiente diluire eventualmente l'orina con 2-3 volumi di acqua prima di farne la depurazione.

Rimarrebbe ad eliminare l'acido glicuronico che recentissimamente *Volgenuths* (²) constatò molto aumentato in forma di combinazione fenilglicuronica in un caso di cocainismo; ma io ho osservato tanto con la prova della fluoroglucina che con quella negativa dell'orcina (*Tollens*) che esso viene precipitato completamente dall'acetato di piombo.

Il metodo di *Moreigne* parte da una quantità iniziale di 50 cc. di orina e con successive diluizioni arriva alla fine dell'operazione con 10 cc. di liquido corrispondenti ad 1 cc. di orina: ha quindi l'inconveniente di richiedere un numero troppo grande di manovre, di misurazioni e di travasi, ognuno dei quali se non è eseguito con molta esattezza è sorgente di errori per il computo totale. In vista di ciò, ed anche, per il fatto che esperimentando su conigli non sempre si può disporre di 50 cc. di orina giornaliera, ho modificato il metodo di *Moreigne* nella maniera che descriverò più sotto, quando accennerò alla tecnica esperimentale da me seguita.

(¹) CHASSEVANT, Boll. società chim., 3ª serie, t. XIX-XX, 1898, pag. 256.
(²) VOLGENUTHS, Deutsche med. Wochenschr., 1904, fasc. X.

* * *

Nel presente lavoro mi sono proposto di applicare le ricerche sul metabolismo proteico e sul ricambio azotato intermedio eseguite col metodo e con le norme in parte già descritte allo studio dell' avvelenamento per cocaina.

Mentre la letteratura farmacologica è ricchissima per quanto riguarda l' azione biologica, il meccanismo d' azione e sopratutto le proprietà analgesiche del « *curaro sensitivo* », scarse, incomplete ed in parte contradditorie nei risultati sono le ricerche sull' influenza che quest' importantissimo alcaloide esercita sul ricambio materiale.

I primi autori che si occuparono di quest' argomento, *Gosse*, *Tschudy*, *Mantegazza* ed altri opinarono che la cocaina diminuisse e rallentasse il ricambio. *Cantani* però mentre riconosce questa proprietà alla coca fresca forse per il principio volatile che contiene, la nega alla cocaina. Alle stesse conclusioni degli autori ora citati è giunto *Mason ; Moreno* e *Naiz* invece ritengono che la cocaina aumenti il ricambio. *Testa* ha studiato l' eliminazione dell' urea nei conigli avvelenati con cocaina: ma per l' inattendibilità delle condizioni di esperienza da lui descritte, e per l' assenza assoluta delle cautele più elementari, i risultati da lui addotti, perchè sospetti, sono destituiti affatto di qualsiasi valore. Basti dire che egli esperimentò su conigli, il maggiore dei quali pesava 610 grammi [1], dai quali otteneva giornalmente 280-350 grammi di orina ossia circa la metà del peso corporeo (!). È quindi lecito arguire con queste premesse che anche nel dosaggio dell' urea egli non sia stato molto rigoroso; e difatti le cifre percentuali da lui ottenute sono senza alcun confronto maggiori di quelle di tutti gli altri esperimentatori.

Quanto è trascurabile il lavoro del *Testa*, altrettanto al-

---

[1] Testa, Morgagni, 1886.

l'opposto è pregevole l'accuratissimo studio di *Albertoni* (1) sull'azione della cocaina sul protoplasma. Egli ha dimostrato il decremento dell'ossigeno mobile del sangue durante l'intossicazione cocainica, e quindi la grande influenza dell'alcaloide sull'organismo, e sul ricambio materiale in particolare. Pure importantissimi sono i lavori di *U. Mosso* sulla cocaina, accurati e precisi; ma egli non si è occupato in modo particolare delle modificazioni del ricambio proteico.

Per *Aducco* (2) la cocaina agirebbe più intensamente quando se ne ripeta la somministrazione a breve distanza: e ciò avverrebbe non per l'azione cumulativa, ma per modificazioni dinamiche e funzionali prodotte dall'alcaloide sull'organismo: e gli elementi dei tessuti, sopratutto il nervoso, sarebbero profondamente modificati nella loro costituzione molecolare in modo da divenire più labili.

Notizie sparse sull'azione della cocaina sul ricambio si trovano nei numerosi lavori sulla tossicità dell'alcaloide e sui frequentissimi casi di cocainismo sia acuto che cronico. (3). Credo utile omettere l'enumerazione di questi lavori, nessuno dei quali si occupa in modo particolare dell'azione dell'alcaloide sulle scissioni proteiche: per la maggior parte degli autori però (*Walker* (4), *Acke* (5), *Herz* (6)), la cocaina determinerebbe aumento della diuresi, talvolta glucosuria, ed avrebbe anche notevole influenza sulla eliminazione dell'Az, del S e del P. Anche per *Daddi* (7) le alterazioni prodotte dalla cocaina sarebbero da attribuirsi in gran parte alle modificazioni del ricambio prodotte da questo alcaloide.

---

(1) Albertoni, Ann. di Chim. e Farmacologia, 1890; Accademia Scienze Bologna, vol. III, anni 1898-99.

(2) Aducco, Accademia med. di Torino, 1893.

(3) Vedi specialmente la Wiener, la Berliner med. Wochenschrift, il Jahresbericht, il Lancet; nell'Archiv di Schmiedeberg non ci sono lavori originali sulla cocaina.

(4) Walker, Lancet, 2 febbraio 1895.

(5) Acke, Berl. cl. Wochensch., 1897, pag 899.

(6) Herz, Wiener med. Wochensch., 1899, 18 gennaio.

(7) Daddi, Clinica moderna, anno IV; Sperimentale, 1899.

Bonanni [1] ha studiato le condizioni del ricambio nutritivo tenendo conto specialmente dei processi di ossidazione e di sintesi. A tale scopo egli si è valso del noto metodo di *Salkowski* per dosare il solfo totale ed il solfo neutro, ed inoltre ha osservato e dosato il fenolo ossidato col metodo di *Neuberg* [2]: oltre a ciò ha studiato le oscillazioni quantitative dell'emoglobina. In base al costante aumento di eliminazione dello solfo e del fenolo da lui osservato nei cani durante l'avvelenamento cronico per cocaina, *Bonanni* deduce che questa provoca un aumento della disintegrazione del materiale proteico, una diminuzione delle ossidazioni intraorganiche, e dei processi sintetici, parallela alla diminuzione del tasso emoglobinico. Dalle importanti ricerche del *Bonanni*, le quali acquisterebbero un valore ancora maggiore se egli avesse aggiunto il dosaggio azoturico, si può dedurre che per la diminuita ossidazione, le sostanze estrattive d'eliminazione debbono necessariamente essere aumentate: e ciò collimerebbe con uno dei risultati delle mie ricerche.

Per *Pouchet* [3] la cocaina eserciterebbe sulla nutrizione un'azione analoga alla caffeina: non sarebbe cioè un alimento di risparmio, ma servirebbe ad eccitare gli scambi nutritizi, aumentando i materiali di ricambio e di eliminazione (Az., cloruri, solfati, fosfati) con utilizzazione intensa delle riserve. Ed è precisamente in causa di ciò che la cocaina sarebbe capace di imprimere all'organismo una eccitazione momentanea anche nei periodi di maggiore stanchezza. Anche *Pouchet* avrebbe osservato poliuria ed aumento delle minzioni, talvolta anche glucosuria in seguito alla cocainizzazione; mentre *Schroff* riterrebbe che la cocaina rallenta la secrezione orinaria.

L'autore francese non si estende molto nella descrizione dell'azione della cocaina sul ricambio; il che è imputabile al fatto, come risulta dalla bibliografia da me riassunta, che a tutt'oggi quest'ordine di ricerche è deficente perchè appena

---

(1) Bonanni, Istituto Colasanti, 1898, fasc. VI, pag. 15.
(2) Neuberg, Zeitsch. f. physiol. Chemie, 1899, pag. 122.
(3) Pouchet, *Leçons de pharmacodynamie.* Paris.

sfiorato da pochissimi autori. Ritengo quindi che il presente contributo servirà in parte a colmare questa lacuna.

* * *

Siccome lo studio delle variazioni degli scambi nutritivi presuppone in generale che l'animale soggetto all'esperienza conservi un peso quasi invariabile, si trovi cioè in « equilibrio nutritivo », dovetti ricorrere ad una dieta speciale.

Avendo praticato le esperienze sui conigli, nei quali la posizione di equilibrio è difficile ad ottenersi ed a conservarsi, la dieta migliore mi parve quella di *Heymans* [1] consistente in gr. 200 di carote e gr. 50 di avena: per i conigli di peso inferiore a kg. 1,500 sono sufficenti gr. 150 di carote. Questa dieta è già in uso nel nostro laboratorio per ricerche consimili.

Messo il coniglio nella gabbia destinata a raccogliere le orine, lasciai scorrere ciascuna volta 8-10 giorni affinchè l'animale si abituasse al nuovo ambiente. Poi per un tempo variabile da 3 a 4 settimane feci giornalmente, alla stessa ora ogni giorno le seguenti osservazioni:

a) peso dell'animale;

b) misurazione della quantità giornaliera delle orine, reazione e peso specifico;

c) dosaggio giornaliero delle sostanze riducenti nell'orina intera e filtrata;

d) depurazione dell'orina dalle sostanze estrattive;

e) dosaggio dell'urea e delle sostanze riducenti nell'orina depurata.

f) ricerca del glucosio e del pentosio.

Quando è raggiunto l'equilibrio nutritivo, si inizia l'avvelenamento dell'animale. Per ogni coniglio tenni per norma di iniettare, con le consuete norme antisettiche, ogni giorno alla stess'ora 2,5 — 5 — 7,5 — 10 cg. di cloridrato di cocaina

---

(1) Heymans e Debuck, Archiv de Pharmacodinamie, 1895, vol. I; vedi anche ibidem., anni 1896 e 1899, i lavori di *Henriyean* et *Corin*.

in soluzione in 1 gr. di H_2O. Protrassi ciascuna volta 4-6-8 giorni l'avvelenamento, quando l'animale non premoriva.

Naturalmente insistei nèl dosaggio giornaliero dell'urea e delle sostanze estrattive e nelle altre misurazioni durante il periodo dell'avvelenamento: sospeso il quale, continuai le osservazioni quotidiane per altri 10-15 giorni fino a che cioè, scomparsa ogni influenza della cocaina, il coniglio era tornato in equilibrio nutritivo. Ad onta del ricambio in bilancio ci sono, come si vedrà nelle tabelle, delle variazioni abbastanza notevoli nella quantità giornaliera delle orine, e quindi in quella complessiva dell'urea e delle sostanze estrattive: il che è inevitabile per la irregolarità della funzione orinaria propria del coniglio. Le medie però di un lasso di tempo piuttosto lungo diventano relativamente costanti: in ogni caso le più grandi oscillazioni giornaliere non sono mai, neppure approssimativamente, di grandezza eguale alle modificazioni osservate nel corso degli avvelenamenti.

Ed ora, prima di esporre in tabelle i risultati delle osservazioni, alcune parole sulla tecnica sperimentale.

Depurazione dell'orina. — Per brevità descrivo in forma schematica il metodo da me adottato.

a) Si prendono 5 cc. di orina fresca filtrata, e vi si aggiungono 2 cc. di soluzione di acetato di piombo.

b) Filtrazione.

c) Al filtrato si aggiungono 6-8 gocce di acido solforico allo scopo di precipitare l'eccesso di piombo, e poscia si rende leggermente alcalina, in presenza di fenolftaleina, la soluzione con soda caustica quanto basta (8-10 gocce).

d) Si riacidifica fino a scomparsa del colore violetto con poche gocce di acido cloridrico, e si filtra.

e) Al filtrato si aggiungono 5 cc. di acido fosfotungstico ed 1-2 cc. di acido cloridrico: indi si lascia in riposo 24 ore.

f) Si filtra nuovamente, e si porta il filtrato a 20 cc. con aggiunta di acqua distillata nella misura necessaria. Operando in tal modo, 4 cc. della soluzione corrispondono a 1 cc. di orina depurata.

Dosaggio dell' urea. — 4 cc. del liquido corrispondenti ad 1 cc. di orina si mettono in una delle camere del palloncino dell'ureometro: nell' altro riparto si fanno scorrere 10 cc. di ipobromito sodico, preparato di recente con la seguente composizione centesimale: NaOH a 36° B. gr. 100, Br. 3 cc.; avendo l'avvertenza che durante il travaso i due liquidi non abbiano tra loro alcun contatto. Applicato il palloncino all' ureometro e livellate le due branche di questo, si provoca la reazione in modo che i due liquidi entrino tra loro a completo contatto. Dopo avere atteso che scomparisca il calore provocato dalla reazione, si rilivellano le due branche dell' ureometro, si fa la lettura del nuovo livello, si calcola la differenza dei livelli, e ridotta infine a 0° e 760° la cifra ottenuta, con la nota formula si traduce in urea. Moltiplicando per 1000 il numero ottenuto si ha il contenuto ureico per litro di orina.

Dosaggio delle sostanze riducenti dell' orina depurata. — Bisogna valersi di un altro ipobromito più diluito e precisamente della seguente composizione: Na O H a 36° B. un litro, Br. cc. 20. Questo ipobromito deve essere titolato giornalmente col mezzo dell' $H_2 O_2$ per conoscere il tasso di ossigeno che può dare per cc. Conoscendo questa cifra, si mettono in uno dei riparti del palloncino i 4 cc. di liquido corrispondenti a 1 cc. di orina depurata, e *nello stesso riparto* in modo che entrino a contatto con essa si fanno gocciolare cinque cc. di ipobromito: si agita la miscela in modo che l' ipobromito ceda l' ossigeno necessario ad ossidare tutte le sostanze riducenti, e si lascia a riposo mezz' ora. Trascorsa la quale, si mettono nell' altro riparto del palloncino 6–8 cc. di acqua ossigenata: si applica il palloncino all' ureometro, si livellano le due branche di esso e si prende nota del livello. Si provoca allora con lo scuotimento del palloncino la reazione dell'acqua ossigenata sull' ipobromito non ridotto. Attesi 10-20 minuti si rilivellano le 2 branche, si fa la lettura del nuovo livello, e si calcola la differenza dei due livelli, si divide per due la cifra ottenuta perchè metà dell' ossigeno svoltosi è dovuto all'acqua ossigenata, e si riduce il numero ottenuto a 0° e 760°. Noto essendo quanti cc. e frazioni di ossigeno dovrebbero svi-

luppare 5 cc. di ipobromito (moltiplicando per 5 il tasso del reagente) si sottrae a questa la cifra ottenuta dalla reazione, ed infine moltiplicando per 0,00143 (peso di 1 cc. di ossigeno a 0° e 760°) si ottiene in peso l'ossigeno fissato da 1 cc. di orina depurata. Compiuta la reazione è consigliabile di accertarsi se i due reagenti erano in quantità giusta. L'eccesso di acqua ossigenata (che deve constatarsi se l'esperienza fu eseguita regolarmente) si riconosce con l'aggiunta di una goccia di acido cromico che deve dare una colorazione bleu intensa solubile nell'etere; l'eccesso di ipobromito non ridotto (quando l'acqua ossigenata è deficente) si riconosce per la effervescenza prodotta da nuova aggiunta di acqua ossigenata.

Dosaggio delle sostanze riducenti dell' orina intera. — Questa operazione è del tutto eguale alla precedente: differisce soltanto perchè nel palloncino anzichè mettere 4 cc. di orina depurata, si mette 1 cc. di orina intiera e filtrata.

Calcolo delle materie estrattive propriamente dette. — Sottraendo dalla cifra indicante il dosaggio delle sostanze riducenti dell'orina intera, quella delle sostanze riducenti della orina depurata (urea), si ha per differenza la quantità di ossigeno fissata dalle sostanze estrattive propriamente dette.

Calcolo dell' equivalente di riduzione. — *Heliér* e più recentemente *Lucatello* calcolano questo equivalente (per l'orina umana) in base alla formula

$$P.R = 20 \times \frac{n}{m}$$

in cui 20 rappresenterebbe la concentrazione normale di orina contenente 20 gr. di urea per litro, *n* l'ossigeno fissato dall'orina per litro, *m* la quantità di urea per litro. Si ottiene in tale modo un valore convenzionale che può servire soltanto per indagini comparative: tanto più che 20 è un numero *ad libitum*, non rappresentante cioè un reperto concreto. Per questo motivo io ho creduto di semplificare la formula nel seguente modo:

$$P.R. = Q\frac{n}{m}$$

in modo da avere una cifra concreta, in cui *n* ed *m* rappresentano rispettivamente l'ossigeno fissato e l'urea per 1000 cc. di orina, e Q la quantità giornaliera dell'urea.

Memore del caso di pentosuria osservato in un cocainomane da *Luzzatto*, aiuto di *Coronedi* (1), in ciascuna delle mie esperienze feci giornalmente la ricerca del pentosio, dubitando che sotto l'influenza di un veleno protoplasmatico, com'è la cocaina, potesse presentarsi anche la pentosuria quale indice dal perturbamento profondo del ricambio materiale. Eseguii la ricerca, sotto la direzione del professore *Bufalini*, coi metodi di *Salkowski* (2) e *Bial* (3); il risultato fu costantemente negativo.

(1) Luzzatto, *Un caso di pentosuria in un cocainista*. Bologna, 1901.
(2) Salkowski, Berl. Kl. Wochensch., 1895, No. 17.
(3) Bial, Zeitsch. f. Klinische Med., 1900, pag. 478.

Iª Esperienza. — 24 novembre 1903.

Avvelenamento acutissimo

Dose giornaliera minima
» » massima
» totale in 4 giorni

Data	Peso del coniglio	Orine giornaliere	Reazione	Peso specifico	Urea per 1000 di orina depurata	Urea totale
24 novembre 1903..	gr. 1915	gr. 220	alcalina	gr. 1024	gr. 6. 20	gr. 1. 36
25 » » ..	» 1925	» 170	»	» 1021	» 7. 41	» 1. 36
26 » » ..	» 1923	» 190	»	» 1020	» 6. 60	» 1. 25
27 » » ..	» 1937	» 210	»	» 1021	» 5. 90	» 1. 23
28 » » ..	» 1930	» 160	»	» 1018	» 7. 10	» 1. 13
29 » » ..	» 1929	» 190	»	» 1020	» 6. 70	» 1. 27
30 » » ..	» 1923	» 170	»	» 1024	» 5. 90	» 1. 00
1 dicembre » ..	» 1910	» 200	»	» 1019	» 6. 10	» 1. 22
2 » » ..	» 1910	» 170	»	» 1017	» 5. 85	» 1. 19
3 » » ..	» 1925	» 160	»	» 1017	» 5. 22	» 0. 83
4 » » ..	» 1963	» 150	neutra	» 1014	» 5. 22	» 0. 78
5 » » ..	» 1923	» 160	alcalina	» 1015	» 6. 20	» 0. 99
6 » » ..	» 1915	» 140	»	» 1013	» 5. 92	» 0. 82
7 » » ..	» 1915	» 160	»	» 1014	» 6 49	» 1. 03
8 » » ..	» 1915	» 150	»	» 1017	» 5 22	» 0. 78
9 dicembre 1903..	gr. 1887	gr. 100	neutra	gr. 1021	gr. 6 49	gr. 0. 61
10 » » ..	» 1870	» 90	acida	» 1025	» 4. 23	» 0. 38
11 » » .	» 1857	» 65	»	» 1027	. 3. 39	» 0. 21
12 » » ..	» 1845	Morte del coniglio				
	Medie del periodo di osservazione precedente all'avvelenamento					
	gr. 1926	gr. 160	alcalina	gr. 1017	gr. 6 15	gr. 1. 07
	Medie del periodo dell'avvelenamento.					
	gr. 1864	gr. 85	acida	gr. 1024	gr. 4. 70	gr. 0. 41

— Coniglio del peso iniziale di gr. 1915.

per cocaina.

cg. 5 di cloridrato di cocaina.
cg. 10 » »
cg. 25 » »

O. assorbito da 1000 gr. di orina completa	O. assorbito da 1000 gr. di orina depurata	O. assorbito dalle sostanze estrattive in 1000 gr. di orina completa	Equivalente di riduzione	*Osservazioni*
gr. 7.01	gr. 2.83	gr. 4.18	gr. 0.61	Periodo di osservazione antecedente all'avvelenamento: dal 24 novembre 1903 all'8 dicembre 1903.
» 6.26	» 2.60	» 3.66	» 0.46	
» 6.85	» 2.45	» 4.40	» 0.46	
» 7.00	» 3.01	» 3.99	» 0 60	
» 6.55	» 2.35	» 4.20	» 0.37	
» 6.26	» 2 25	» 4.01	» 0.41	
» 6.00	» 2.80	» 3.20	» 0 64	
» 6.11	» 2.60	» 3.51	» 0.52	
» 6.20	» 3.05	» 3.15	» 0.60	
» 6.26	» 3.29	» 2.97	» 0 50	
» 5.80	» 3.10	» 2.70	» 0.47	
» 7.26	» 3.18	» 4 08	» 0.50	
» 6.45	» 2.61	» 3.84	» 0.36	
» 6.13	» 2.20	» 3 93	» 0.37	
» 6.26	» 3.29	» 2.97	» 0.50	
gr. 10.54	gr. 5.90	gr. 4.64	gr. 0.90	A ore 9 ant. iniezione sottocutanea di 5 cc. di cloridrato di cocaina.
» 12.70	» 6.10	» 6.60	» 0.74	A ore 9 ant. iniezione sottocutanea di 5 cc. di cloridrato di cocaina.
» 19.31	» 8.11	» 11.20	» 0.86	A ore 9 ant. iniezione sottocutanea di 5 cc. di cloridrato di cocaina.
....	....	....	....	A ore 9 ant. iniezione di 10 cc. di cloridrato di cocaina.
....	....	....	....	10' dopo l'iniezione il coniglio è colto da un accesso di convulsioni tonico-cloniche susseguito da morte.
gr. 6.42	gr. 2.64	gr. 3.71	gr. 0.49	
gr. 14 18	gr. 6 70	gr 7 48	gr. 0 83	

IIª Esperienza. — 8 dicembre 1903.

Avvelenamento acuto

Dose giornaliera: cg. 5 il 1° giorno, cg. 6 il 2°,
Dose totale in 3 giorni cg. 18 di alcaloide.

Data	Peso del coniglio	Orine giornaliere	Reazione	Peso specifico	Urea per 1000 di orina depurata	Urea totale
1° Periodo. — Periodo di osservazione antecedente all' avvelenamento dall' 8 dicembre						
8 dicembre 1903 ...	gr. 1710	gr. 200	alcalina	gr. 1014	gr. 6.21	gr. 1.24
9 » » ...	» 1725	» 200	»	» 1014	» 5.92	» 1.18
10 » » ...	» 1743	» 150	»	» 1015	» 5.36	» 0.79
11 » » ...	» 1733	» 150	»	» 1013	» 5.64	» 0.79
12 » » ...	» 1728	» 150	»	» 1013	» 5.36	» 0.79
13 » » ...	» 1730	» 150	»	» 1014	» 5.08	» 0.75
14 » » ...	» 1730	» 150	»	» 1011	» 6.21	» 0.96
15 » » ...	» 1732	» 150	»	» 1012	» 5.36	» 0.79
2° Periodo. — Periodo dell' avvelenamento						
16 dicembre 1903 ..	gr. 1715	gr. 110	alcalina	gr. 1017	gr. 3.67	gr. 0.40
17 » » .	» 1688	» 60	neutra	» 1024	» 3.10	» 0.19
18 » » .	» 1665	» 75	alcalina	» 1021	» 3.39	» 0.28
3° Periodo. — Periodo di osservazione posteriore all' avvelenamento.						
19 dicembre 1903...	gr. 1668	gr. 100	alcalina	gr. 1021	gr. 3.67	gr. 0.36
20 » » ...	» 1685	» 125	»	» 1021	» 6.21	» 0.77
21 » » ...	» 1685	» 125	»	» 1021	» 5.64	» 0.70
22 » » ...	» 1705	» 150	»	» 1018	» 5.64	» 0.84
23 » » ...	» 1708	» 120	»	» 1018	» 5.08	» 0.61
	gr. 1729	gr. 165	alcalina	gr. 1013	gr. 5.64	gr. 0.91
	» 1689	» 87	»	» 1021	» 3.38	» 0.29
	» 1691	» 124	»	» 1020	» 5.24	» 0.65

— Coniglio del peso iniziale di gr. 1710.

per cocaina.

cg. 7 il 3° di cloridrato di cocaina.

O. assorbito da 1000 gr. di orina completa	O. assorbito da 1000 gr. di orina depurata	O. assorbito dalle sostanze estrattive in 1000 gr. di orina completa	Equivalente di riduzione	*Osservazioni*
al 15 dicembre 1903.				*N. B.* — Per brevità espongo le cifre di soli 8 giorni antecedenti all'avvelenamento.
gr. 5.36	gr. 3 02	gr. 2.34	gr. 0.58	
» 5.40	» 2 16	» 3.24	» 0.64	
» 6.10	» 2 50	» 3.60	» 0.36	
» 5.80	» 1 90	» 3.90	» 0.25	
» 5.05	» 2.06	» 2.99	» 0.29	
» 5.40	» 1 55	» 3.85	» 0.22	
» 5.10	» 1 90	» 3.20	» 0.28	
» 5.20	» 2.00	» 3.20	» 0.28	
. . . .				Il terzo giorno dell'avvelenamento il coniglio è preso da fenomeni tossici gravi (convulsioni toniche-cloniche con opistotoni), di guisa che si smettono le iniezioni di alcaloide.
gr. 9.59	gr. 6.23	gr. 3.36	gr. 0.77	
» 12.06	» 4.70	» 7.36	» 0.85	
» 11.29	» 5.62	» 5.67	» 0.57	
gr. 7.15	gr. 4.00	gr. 3.15	gr. 0.49	
» 6.23	» 3.60	» 2.63	» 0.44	
» 5.90	» 2.50	» 3.40	» 0.31	
» 5.60	» 2.40	» 3 20	» 0.30	
» 5.20	» 2 00	» 3 20	» 0.26	
gr. 5.82	gr. 2.13	gr. 3.77	gr. 0.36	Medie del 1° periodo.
» 10.98	» 5 52	» 5.46	» 0.71	Medie del 2° periodo (avvelenamento).
» 6.01	» 2.90	» 3.12	» 0.36	Medie del 3° periodo.

IIIª Esperienza. — 10 gennaio 1904.

Avvelenamento lento

Dose giornaliera costante: cg. 2,5
Durata dell'avvelenamento giorni 8.
Dose totale di cloridrato di cocaina:

Data	Peso del coniglio	Orine giornaliere	Reazione	Peso specifico	Urea per 1000 di orina depurata	Urea totale
10 gennaio 1904....	gr. 2067	gr. 150	alcalina	gr. 1020	gr. 5. 61	gr 0 84
11 » »	» 2060	» 160	»	» 1017	» 6. 51	» 1. 04
12 » »	» 2060	» 140	»	» 1019	» 6. 21	» 0. 86
13 » »	» 2062	» 150	»	» 1018	» 6. 21	» 0. 93
14 » »	» 2062	» 170	»	» 1020	» 6. 49	» 1 05
15 » »	» 2060	» 150	»	» 1015	» 6. 77	» 0. 92
16 » »	» 2060	» 130	»	» 1014	» 6 77	» 0. 88
17 » » . .	» 2065	» 150	»	» 1015	» 6 21	» 0. 91
18 gennaio 1904....	gr. 2050	gr. 150	alcalina	gr. 1017	gr. 4 28	gr. 0. 63
19 » »	» 2045	» 120	neutra	» 1019	» 3 39	» 0. 40
20 » » ..	» 2032	» 110	»	» 1009	» 3 95	» 0. 42
21 » »	» 2012	» 110	acida	» 1009	» 4 79	» 0. 53
22 » » ...	» 2042	» 90	»	» 1019	» 5 64	» 0. 51
23 » »	» 2040	» 100	neutra	» 1014	» 4 79	» 0. 47
24 » »	» 2042	» 85	»	» 1014	» 3. 10	» 0. 25
25 » »	» 2045	» 110	alcalina	» 1016	» 3 10	» 0. 34
26 gennaio 1904....	gr. 2042	gr. 110	alcalina	gr. 1016	gr. 4 28	gr. 0. 46
27 » » ...	» 2040	» 150	»	» 1019	» 4. 51	» 0. 68
28 » » . . .	» 2065	» 170	»	» 1019	» 4 79	» 0. 79
29 » »	» 2070	» 250	»	» 1009	» 3 10	» 0. 77
30 » »	» 2055	» 140	»	» 1020	» 6. 21	» 0. 86
31 » » ...	» 2060	» 170	»	» 1017	» 5 64	» 0. 95
	gr. 2062	gr 150	alcalina	gr. 1017	gr. 6 34	gr. 0 93
	» 2038	» 108	neutra	» 1014	» 4. 12	» 0. 43
	» 2047	» 165	alcalina	» 1018	» 4. 74	» 0. 75

— Coniglio del peso iniziale di gr. 2067.

per cocaina.

di cloridrato di cocaina.

cg. 20.

O. assorbito da 1000 gr. di orina completa	O. assorbito da 1000 gr. di orina depurata	O. assorbito dalle sostanze estrattive in 1000 gr. di orina completa	Equivalente di riduzione	*Osservazioni*
gr. 5.61	gr. 2.16	gr. 3.45	gr. 0.31	Periodo di osservazione antecedente all'avvelenamento.
» 6.51	» 3.15	» 3.36	» 0.49	
» 6.21	» 3.60	» 2.61	» 0.49	
» 6.17	» 2.40	» 3.77	» 0.29	
» 6.60	» 2.50	» 4.10	» 0.39	
» 6.50	» 3.10	» 3.40	» 0.41	
» 6.10	» 3.15	» 2.95	» 0.39	
» 6.40	» 3.11	» 3.29	» 0.45	
gr. 7.05	gr. 6.50	gr. 0.55	gr. 0.94	A ore 10 ant. iniezione di 2,5 cg. di cloridrato di cocaina.
» 7.22	» 4.52	» 2.70	» 0.64	Idem.
» 7.36	» 5.92	» 1.44	» 0.63	Idem.
» 9.26	» 6.05	» 3.21	» 0.63	Idem.
» 9.86	» 4.84	» 5.02	» 0.50	Idem.
» 8.49	» 7.01	» 1.48	» 0.66	Idem.
» 9.16	» 5.14	» 4.02	» 0.45	Idem.
» 9.51	» 4.91	» 4.60	» 0.44	Idem.
gr. 8.47	gr. 4.62	gr. 3.85	gr. 0.51	Periodo di osservazione successivo all'avvelenamento.
» 6.57	» 4.12	» 2.45	» 0.63	
» 6.50	» 3.62	» 2.88	» 0.62	
» 6.40	» 3.10	» 3.30	» 0.77	
» 6.45	» 3.05	» 3.40	» 0.42	
» 6.05	» 2.17	» 3.88	» 0.35	
gr. 6.35	gr. 2.89	gr. 3.36	gr. 0.40	Medie del 1° periodo.
» 8.40	» 5.61	» 2.87	» 0.61	Medie del 2° periodo (avvelenamento).
» 6.75	» 3.44	» 3.29	» 0.55	Medie del 3° periodo.

IVª Esperienza. — 1 febbraio **1904.**

Avvelenamento lento

Dose giornaliera costante: cg. **2** di
Durata dell'avvelenamento: **giorni 6.**
Dose totale di cloridrato di **cocaina:**

Data	Peso del coniglio	Orine giornaliere	Reazione	Peso specifico	Urea per 1000 di orina depurata	Urea totale
1 febbraio 1904....	gr. 1700	gr. 140	alcalina	gr. 1014	gr. 6 20	gr. 0. 86
2 » » ...	» 1715	» 120	»	» 1019	» 6 00	» 0. 78
3 » »	» 1717	» 130	»	» 1016	» 6. 05	» 0. 78
4 » » ...	» 1715	» 120	»	» 1017	» 6. 20	» 0. 74
5 » »	» 1737	» 120	»	» 1020	» 6 01	» 0. 72
6 » »	» 1727	» 110	»	» 1017	» 6 20	» 0. 68
7 » »	» 1740	» 120	»	» 1019	» 6 07	» 0. 72
8 febbraio 1904....	gr. 1712	gr. 120	alcalina	gr. 1021	gr. 5. 30	gr 0. 63
9 » »	» 1700	» 90	neutra	» 1014	» 3. 25	» 0. 29
10 » »	» 1680	» 100	»	» 1017	» 2. 50	» 0. 25
11 » »	» 1690	» 80	»	» 1020	» 3. 21	» 0. 25
12 » »	» 1667	» 90	»	» 1023	» 2 19	» 0. 20
13 » »	» 1690	» 100	alcalina	» 1021	» 3 09	» 0. 30
14 febbraio 1904....	gr. 1680	gr. 100	alcalina	gr. 1019	gr. 2. 89	gr. 0. 28
15 » » ..	» 1675	» 125	»	» 1020	» 3. 70	» 0. 40
16 » »	» 1667	» 125	»	» 1020	» 3 90	» 0. 42
17 » »	» 1651	» 125	»	» 1020	» 4 20	» 0. 46
18 » »	» 1675	» 125	»	» 1020	» 4 70	» 0. 51
19 » »	» 1690	» 125	»	» 1020.	» 5 90	» 0. 64
	gr. 1721	gr. 124	alcalina	gr. 1017	gr. 6. 10	gr. 0. 75
	» 1689	» 95	neutra	» 1019	» 3. 09	» 0. 32
	» 1673	» 121	alcalina	» 1020	» 4. 21	» 0. 45

— Coniglio del peso iniziale di gr. 1700.

per cocaina.

cloridrato di cocaina.

cg. 12.

O. assorbito da 1000 gr. di orina completa	O. assorbito da 1000 gr. di orina depurata	O. assorbito dalle sostanze estrattive in 1000 gr. di orina completa	Equivalente di riduzione	*Osservazioni*
gr. 5.31	gr. 2. —	gr. 3.31	gr. 0 26	Periodo di osservazione antecedente all'avvelenamento.
» 5.00	» 1.90	» 3.10	» 0 24	
» 6.00	» 2.40	» 3.60	» 0 30	
» 5.20	» 2.05	» 3.15	» 0 23	
» 5 60	» 2.35	» 3.15	» 0 27	
» 5.60	» 2.02	» 3.58	» 0 38	
» 6.10	» 2.08	» 4.02	» 0 28	
gr. 7.86	gr. 2.70	gr. 5.16	gr. 0.31	Iniezioni sotto cute di 2 cc. di cloridrato di cocaina. Ore 9 ant.
» 8.56	» 3 50	» 5.06	» 0.32	
» 9.90	» 3.90	» 6.00	» 0.39	Idem.
» 9 66	» 4.00	» 5.66	» 0.50	Idem.
» 9.88	» 4.10	» 5.78	» 0.50	Idem.
» 9.86	» 4.20	» 5.66	» 0.40	Idem.
gr. 10.26	gr. 4.80	gr. 5.46	gr. 0.34	Periodo successivo all'avvelenamento.
» 8 69	» 4.02	» 4.67	» 0.43	
» 8.50	» 3.40	» 5.10	» 0.35	
» 6 74	» 3.20	» 3.54	» 0.33	
» 6.25	» 3.11	» 3.14	» 0.35	
» 5.15	» 2.09	» 3.06	» 0.23	
gr. 6 64	gr. 2.11	gr. 3.41	gr. 0.29	Medie del 1° periodo.
» 9 28	» 3.78	» 5.55	» 0 40	Medie del periodo dell'avvelenamento.
» 7.51	» 3.43	» 4.16	» 0.33	Medie del 3° periodo.

V^a Esperienza. — 26 febbraio 1904.

Avvelenamento lento

Dose giornaliera: 1 cg. il 1° giorno, 2 cg. il 2°
Durata dell'avvelenamento: giorni 6.
Dose totale di cloridrato di cocaina: 8 cg.

Data	Peso del coniglio	Orine giornaliere	Reazione	Peso specifico	Urea per 1000 di orina depurata	Urea totale
26 febbraio 1903....	gr. 1750	gr. 100	alcalina	gr. 1015	gr. 4 32	gr. 0. 43
27 » »	» 1747	» 130	»	» 1013	» 5 92	» 0. 76
28 » »	» 1750	» 120	»	» 1011	» 5. 49	» 0. 65
29 » »	» 1740	» 120	»	» 1011	» 4. 79	» 0. 57
1 marzo 1903	» 1777	» 140	»	» 1017	» 4. 62	» 0. 64
2 » »	» 1760	» 140	»	» 1012	» 4 23	» 0. 59
3 » »	» 1777	» 125	»	» 1013	» 4 62	» 0. 57
4 » »	» 1780	» 135	»	» 1009	» 3 79	» 0 51
5 marzo 1903	gr. 1790	gr. 130	alcalina	gr. 1016	gr. 2. 10	gr. 0. 27
6 » »	» 1760	» 100	»	» 1013	» 2 61	» 0. 26
7 » »	» 1757	» 110	»	» 1017	» 2 50	» 0. 27
8 » »	» 1759	» 100	»	» 1015	» 2 50	» 0. 25
9 marzo 1903	gr. 1760	gr. 125	alcalina	gr. 1015	gr. 3 10	gr. 0. 39
10 » »	» 1790	» 130	»	» 1014	» 3. 66	» 0. 50
11 » »	» 1810	» 235	»	» 1006	» 3. 10	» 0. 72
12 » »	» 1817	» 140	»	» 1009	» 5. 22	» 0. 81
13 » »	» 1823	» 150	»	» 1011	» 3 95	» 0. 59
14 » »	» 1832	» 125	»	» 1012	» 4 —	» 0. 50
	gr. 1760	gr. 126	alcalina	gr. 1012	gr. 4 72	gr. 0. 57
	» 1766	» 110	»	» 1015	» 2. 42	» 0. 26
	» 1804	» 150	»	» 1011	» 3 83	» 0. 58

— Coniglio del peso iniziale di 1750 gr.

per cocaina.

ed il 3° giorno, 3 cg. il 4° giorno di cloridrato di cocaina.

O. assorbito da 1000 gr. di orina completa	O. assorbito da 1000 gr. di orina depurata	O. assorbito dalle sostanze estrattive in 1000 gr. di orina completa	Equivalente di riduzione	*Osservazioni*
gr. 5.68	gr. 2 42	gr. 3.26	gr 0.28	
» 5.49	» 2.50	» 2.99	» 0.31	
» 5.49	» 2.97	» 2.52	» 0.35	
» 5.49	» 2.95	» 2.54	» 0.34	
» 5.93	» 2.80	» 3.13	» 0.39	
» 5.12	» 2.18	» 2.94	» 0.30	
» 5.35	» 2 41	» 2.94	» 0.29	
» 5.23	» 2.17	» 3.06	» 0.29	
gr. 10.69	gr. 5.65	gr. 5.04	gr. 0.73	A ore 9 iniez, di 1 cg. di cloridr. di cocaina.
» 11.72	» 6.15	» 4.57	» 0.66	id. 2 cg. id.
» 15.61	» 7.05	» 8.56	» 0.63	id. 2 cg. id.
» 15.21	» 9.03	» 6.18	» 0.90	id. 3 cg. id.
gr. 7.66	gr. 4.50	gr. 3.16	gr. 0.56	Periodo successivo all' avvelenamento.
» 6.52	» 3.50	» 3.02	» 0.47	
» 4.09	» 2.05	» 2.04	» 0.48	
» 5.43	» 2.42	» 3.01	» 0.37	
» 6.69	» 2.15	» 4.54	» 0.18	
» 5.23	» 2.17	» 3.06	» 0.26	
gr. 5 47	gr. 2.55	gr. 2.92	gr. 0 32	Medie del 1° periodo.
» 13.40	» 6.97	» 6.06	» 0 73	Medie del 2° periodo (avvelenamento).
» 5.93	» 2.79	» 3.13	» 0.33	Medie del 3° periodo (avvelenamento).

Conclusioni. — Nel decorso dell'avvelenamento acutissimo per cocaina si nota una diminuzione rapida del peso dell'animale la quale si accentua ancora più, trascorso il secondo giorno dall'inizio dell'avvelenamento, probabilmente per il fatto constatato da *Aducco* dell'azione successiva dell'alcaloide. Contemporaneamente alla diminuzione del peso havvi diminuzione della quantità giornaliera dell'orina, il volume della quale può ridursi alla metà. Ed in quest'orina così diminuita si può notare:

1° Aumento considerevole del peso specifico.

2° Diminuzione accentuatissima del contenuto percentuale ureico e quindi anche della quantità totale giornaliera di urea.

3° Alla diminuzione della quantità dell'urea fa contrasto l'aumento fino ad oltre il doppio delle sostanze riducenti nell'orina completa, e quindi anche il proporzionale aumento delle sostanze estrattive propriamente dette.

4° La diminuzione della quantità centesimale e complessiva dell'urea, messa in rapporto all'aumento delle sostanze estrattive è rappresentata comprensivamente dall'equivalente di riduzione; il quale mentre durante il periodo precedente all'avvelenamento ha il minimo di 0,36 ed il massimo (una sola volta raggiunto) di 0,64 e per media 0,49, durante l'avvelenamento ha rispettivamente il minimo di 0,74, il massimo di 0,90 ed il valore medio di 0,83.

Le qui riassunte deduzioni dalla tabella dell'avvelenamento acutissimo per cocaina si possono estendere anche all'avvelenamento acuto.

Qui però devo fare qualche osservazione sul comportamento dell'animale nel periodo successivo all'avvelenamento; il quale periodo, come dissi più sopra, ha una durata di 5–10 giorni fino a che, cioè, l'animale si rimette nell'equilibrio di nutrizione.

Nei giorni immediatamente successivi all'avvelenamento il peso dell'animale continua a scemare, o rimane stazionario ma non aumenta. L'aumento avviene di solito, ed abbastanza rapido, dopo 3–4 giorni dall'ultima iniezione dell'alcaloide; ed in breve il coniglio ricupera, presso a poco, il suo peso primitivo, talora anche sorpassandolo.

Le orine rapidamente tornano alla quantità abituale ed in qualche caso, perdurando l'azione dell'alcaloide, havvi poliuria. L'urea per un giorno o due si mantiene bassa, ma poi il dosaggio di essa non presenta differenze notevoli da quello del periodo antecedente all'avvelenamento. L'opposto avviene per le sostanze riducenti, le quali persistono ad essere eliminate in quantità molto maggiore del consueto: però trascorsi alcuni giorni, come si può vedere dall'indice di riduzione, anch'esse si rimettono al livello normale.

Durante l'avvelenamento le orine, le quali erano antecedentemente sempre alcaline, presentavano spesso reazione neutra e alcune volte anche leggermente acida.

Le alterazioni osservate nel comportamento delle orine durante e dopo l'avvelenamento acuto per cocaina, si presentano, sebbene in proporzioni meno notevoli, anche per l'avvelenamento lento coll'alcaloide. Si ottiene cioè costantemente:

1° diminuzione della diuresi e dell'urea;

2° aumento delle sostanze riducenti, ossia aumento dell'azoto estrattivo a scapito dell'azoto ureico. Il quale fenomeno proporzionale alla diminuzione del peso dell'animale scomparisce più o meno rapidamente quando venga sospeso l'avvelenamento.

Dalle osservazioni suaccennate credo di potere conchiudere che la notevole influenza esplicata dalla cocaina sul ricambio azotato consiste precipuamente nell'imperfetto catabolismo delle sostanze proteiche, o per ripetere la frase di *Helier*, in una diminuzione delle sostanze bruciate con corrispondente aumento delle sostanze non bruciate. È evidente che per l'aumento delle ossidazioni incomplete dell'economia l'equilibrio azotato intraorganico viene a mancare e quella serie di processi, in parte ancora ignoti, per cui dalle proteine e loro derivati peptici e triptici si giunge alla eliminazione dei corpi escrementizi orinari è influenzata nel senso che il materiale proteico anzichè venire completamente assimilato, è in gran parte eliminato sotto forma di prodotti di combustione imperfetta.

Sarebbe evidentemente esagerato l'asserire che l'esponente dell'avvelenamento cocainico sia l'alterazione del ricambio, perchè si metterebbero in seconda linea le alterazioni fisiolo-

giche ed anatomiche prodotte da questo energico alcaloide sul sistema nervoso. Ma io credo, con *Daddi* (1), che appunto per la eccitazione potente esercitata dal cloridrato di cocaina sul sistema nervoso centrale, si abbia collegata alla abbondante disintegrazione delle sostanze che costituiscono l'elemento nervoso anche una modificazione integrale del ricambio interorganico, sia perchè l'eccitamento prodotto dall'alcaloide modifichi la crasi sanguigna (*Albertoni*, *Bonanni*), sia perchè alteri gli organi più interessanti dell'economia animale. Allo scomparire dell'azione dell'avvelenamento, il consumo dell'elemento nervoso e la disintegrazione imperfetta delle sostanze proteiche si riparano con aumento dell'azoto ureico a scapito dell'azoto estrattivo; mentre i fenomeni tossici si fanno più gravi se si protrae l'avvelenamento o se si abbonda nella dose.

*
* *

Incidentalmente questo lavoro mi ha concesso di fare due osservazioni che voglio rilevare quantunque esorbitino dal mio tema:

1° essere giustissima l'osservazione di *Aducco* circa l'aumento d'azione che si verifica per le dosi successive di cocaina;

2° essere inesatte o per lo meno esagerate le dosi di cloridrato di cocaina stabilite da *Pouchet* rispettivamente come convulsivanti e mortali per il coniglio. Infatti, mentre egli fissa gr. 0.18 come dose convulsivante per kg. di coniglio e gr. 0.36 — 0.54 come dose mortale, dalle mie esperienze risulterebbe che gr. 0.05 per kg. sarebbe la dose convulsivante e gr. 0.10 per kg. la dose mortale.

*
* *

Giunto al termine del lavoro compio il gratissimo dovere di esternare la mia viva riconoscenza al chiarissimo professore *G. Bufalini* direttore di questo laboratorio, il quale oltre essermi stato largo dei suoi preziosi consigli circa al metodo da seguire per le esperienze e per la trattazione del tema da lui stesso assegnatomi, ebbe anche la bontà di assistermi e di dirigermi nella parte sperimentale.

Firenze, Maggio 1904.

(1) DADDI, Sperimentale, 1899, pag. 59.

[Dall'Istituto di Anatomia Patologica di Firenze
diretto dal Prof. G. Banti].

LA MORFOLOGIA DEL SANGUE NEGLI ANIMALI SMILZATI.

(Con quattro tavole).

AZZURRINI F. e MASSART G.

Numerosi sono gli sperimentatori i quali hanno studiate le alterazioni qualitative e quantitative degli elementi del sangue, consecutive alla asportazione della milza; ma le conclusioni alle quali essi sono giunti non sono sempre del tutto concordi fra loro.

Infatti, mentre *Assolant* (1) osservò negli animali splenectomizzati che il sangue diveniva molto acquoso, *Bardeleben* (2) non riuscì a trovarvi modificazione alcuna e *M. Schiff* (3) negò ogni influenza della milza sul numero assoluto o relativo dei globuli rossi e bianchi.

Simon e *Hegar* (4), nei gatti, tre settimane dopo la splenectomia non trovarono alcuna modificazione del sangue. Però dopo otto a dieci settimane poterono constatare che il numero dei globuli bianchi era sensibilmente aumentato.

Mosler (6) e *Schindeler* (5) usando del processo di sedimentazione del *Welcker*, studiarono in 24 cani splenectomizzati le alterazioni del sangue e constatarono una diminuzione manifesta dei globuli rossi, sensibile già dopo la 3ª settimana e che andò gradatamente aumentando di più in più.

Solo dopo nove mesi e mezzo dalla operazione, comparando il sangue dei cani smilzati con quello di cani normali, trovarono che i globuli rossi vi erano in uguale proporzione.

Quanto ai globuli bianchi, essi non trovarono nè aumento nè diminuzione eccessivi.

Schindeler poi, con l'analisi chimica del sangue eseguita tre settimane e mezzo e cinque settimane dopo la splenectomia, ne ottenne, in confronto con sangue di cani normali, un minor peso specifico, una minor quantità di fibrina, di sostanze albuminoidee e di emoglobina, e molto meno ferro; concordando in ciò perfettamente con quanto, già fino dal 1864, *Maggiorani* (7) aveva osservato nel sangue di conigli splenectomizzati.

Malassez e *Picard* (8) in tre cani privati della milza, trovarono che in conseguenza di tale operazione ne veniva una diminuzione nel numero dei globuli rossi contenuti in un millimetro cubo di sangue, la quale durava circa un mese; ed una diminuzione nella ricchezza di tali globuli in emoglobina, la quale persisteva per circa sei mesi.

Pouchet (9) invece, dopo avere estirpata la milza ad un buon numero di animali di differenti specie, quali tritoni, pesci, piccioni, gatti, cani, ecc., non constatò alcuna alterazione del sangue.

Tizzoni e *Filetti* (10) osservarono « che tanto nei cani giovani quanto nei cani vecchi aspleni, la curva citometrica s'innalza di qualche grado subito dopo la operazione per il solo effetto della cloroformizzazione, e che passate le prime 24 ore e questo primitivo innalzamento, ne incomincia un secondo che raggiunge pure in poco tempo il suo *maximum* più o meno elevato, dopo il quale, gradatamente l'emoglobina torna di nuovo alla norma nello spazio di 24 a 48 ore.

« Passata questa prima fase, il quantitativo dell'emoglobina si comporta assai diversamente a seconda della età degli animali.

« Nei cani vecchi, diminuisce molto e progressivamente, e ciò fino a che in una ultima fase, per un aumento lento e progressivo, non viene di nuovo a raggiungere ed anche sorpassare la norma.

« Nei cani giovani invece, si limita ad eseguire oscillazioni più o meno accentuate attorno alla linea che rappresenta la

media fisiologica ricavata prima della operazione, od a decorrere per breve tempo poco al disotto di questa ».

Zesas (11) in 6 conigli operati e tutti sopravvissuti, ha esaminato il sangue dalla prima fino alla 17ª settimana dalla estirpazione della milza. Dopo 4 settimane trovò una diminuzione dei globuli rossi ed un aumento dei globuli bianchi. Secondo lui, il massimo della diminuzione delle emazie e dell' aumento dei leucociti si ha circa nella 10ª settimana, ed il ritorno completo del sangue ai suoi elementi primitivi non si raggiunge altro che dopo sei mesi.

Winogradoff (12) in 3 cani su cui fece le sue esperienze, trovò una diminuzione dei globuli rossi, che incominciata fino dai primi giorni susseguenti alla splenectomia, durò a lungo, raggiungendo il *minimum* fra i 150 ed i 200 giorni indipendentemente dal peso del corpo, che andò invece lentamente aumentando.

Dopo, il numero di essi ricominciò grado a grado ad aumentare fino a raggiungere lentamente la cifra primitiva. Nel secondo anno dall' operazione, egli rimarcò un considerevole aumento dei microciti, e la pressochè completa scomparsa dei macrociti.

In generale poi, riscontrò anche una certa povertà nel sangue in emoglobina.

Riguardo a questa però, egli ne trascurò la ricerca prima dell' operazione, come pure anche durante il primo anno dopo l' asportazione della milza; cosicchè, i dati che risultano dalle sue ricerche essendo incompleti, non hanno che uno scarso valore.

Per ciò che concerne i globuli bianchi, in due cani ne constatò un forte aumento, nel terzo invece una diminuzione; ed in quanto alle varietà dei leucociti non avrebbe trovato nulla di anormale.

Lockart-Gibson, (13) dopo avere estirpata la milza a tre cani, ne esaminò il sangue per sei mesi consecutivi ad intervalli ineguali. Egli vi notò una diminuzione dei globuli rossi che al 60° giorno dall' operazione raggiungeva il 30,2 °/₀.

Quanto ai globuli bianchi, il loro numero stava in rap-

porto a quello dei corpuscoli rossi come 1 : 400,6 prima dell'operazione, 1 : 333,3 il giorno seguente a questa; ad 1 : 650 sei mesi dopo; epoca in cui si ebbe la rigenerazione completa delle emazie.

Il *Grigorescu* (14), in una donna ed in una cagna splenectomizzate trovò molto diminuito il numero dei globuli rossi, ed aumentato invece quello dei globuli bianchi, ma egli non indica l'epoca in cui furono fatte le numerazioni dei globuli dopo l'operazione.

Tauber (15) osservò che gli animali privati della milza divengono molto anemici, diminuendo in essi le emazie per grandezza e per numero. Trovò invece, che il numero assoluto e relativo dei globuli bianchi era considerevolmente aumentato.

De Renzi (16) in quattro cavie e tre cani constatò una diminuzione del quantitativo di emoglobina e del numero dei globuli rossi, che durarono per lungo tempo, tanto da esser causa della diminuzione in peso degli animali; ed una leucocitosi passeggera.

Kourloff (17) si è occupato delle alterazioni del sangue, e più propriamente dei globuli bianchi in 10 cavie.

Le conclusioni alle quali egli giunse sono le seguenti:

I. Il primo anno dopo l'estirpazione della milza si sviluppano dei linfociti, ed il rapporto di questi al normale si eleva dal 30 al 60 °/₀ e più.

II. I leucociti a protoplasma granuloso restano senza cambiamento nel sangue sia per la loro forma, sia per la loro quantità assoluta; e solo in causa dell'aumento dei linfociti, il loro quantitativo per °/₀ cade bruscamente dal 40-50 fino al 20 °/₀ e meno.

III. Il quantitativo delle grandi cellule mononucleate non cangia affatto.

Nel secondo anno una delle principali alterazioni consiste nell'aumento considerevole delle cellule eosinofile.

In quest'epoca il numero dei linfociti ritorna circa al punto di partenza, mentre i globuli rossi diminuiscono sensibilmente.

Selinoff e *Ouskoff* (18) hanno esaminato il sangue di un grande numero di cani spleneotomizzati, ed hanno osservato una diminuzione costante delle forme giovani (linfociti) ed un aumento delle forme adulte (grandi mononucleati) e delle forme vecchie (polinucleati).

Emelianoff (19), pure nei cani, non constatò che una diminuzione minima del numero dei globuli rossi; ed un eccessivo aumento del numero dei bianchi.

Di questi, le forme giovani (linfociti) diminuirono sempre nei primi giorni, e talvolta notevolmente; mentre aumentarono fino anche di 20 volte gli elementi adulti (grandi mononucleati). Tali modificazioni della formula ematologica durarono solo cinque o sei giorni; dopodichè i vari elementi ritornarono gradatamente alla quantità primitiva.

Koroboff (20), in un certo numero di cani, mezz'ora dopo l'asportazione della milza ha osservato che il numero totale dei globuli bianchi ora aumenta, ora diminuisce.

Le forme vecchie (leucociti a nucleo polimorfo) seguono le oscillazioni del numero totale. Gli elementi giovani (linfociti), almeno nelle prime ore diminuiscono in modo considerevole, indipendentemente dalle variazioni del numero totale.

Le forme adulte (grandi mononucleati) aumentano sempre in modo assai pronunziato, fino a raggiungere il doppio della cifra primitiva.

Vulpius (21), splenectomizzò capre e conigli. In essi vide una leucocitosi passeggera la quale raggiunse fino il doppio del numero totale dei globuli bianchi e scomparve entro nove settimane; ed una diminuzione poco considerevole del numero dei globuli rossi che durò poco più di un mese.

Bottazzi (22), ha studiato nei cani le modificazioni dei globuli rossi in seguito alla splenectomia, osservando la resistenza che le emazie presentano ad abbandonare la loro emoglobina a soluzioni variamente concentrate di cloruro sodico.

Senza eccezione, egli ha osservato: « che la splenectomia « ha per effetto la comparsa nel sangue di globuli rossi molto « più resistenti di quelli che vi circolano normalmente.

« La comparsa di emazie più resistenti ha luogo già po-

« chi giorni dopo la operazione, ma, successivamente, emazie
« sempre più resistenti circolano nel sangue. L'aumento gra-
« duale della resistenza delle emazie progredisce sempre fino
« a raggiungere un certo limite, oltre il quale non va, e nel
« quale persiste lungamente.

« Questo aumento della resistenza, si inizia con la com-
« parsa di globuli rossi più resistenti, mentre la cifra della
« resistenza minima rimane ancora per alcuni giorni inva-
« riata. Poco dopo spariscono dal sangue i globuli più deboli.

« L'aumento della resistenza delle emazie si verifica tanto
« in canini di qualche mese di età, quanto in cani giovani e
« adulti.

« Tale aumento si verifica, anche tanto se l'animale gua-
« risce subito dell'operazione subìta, quanto se vi ha suppu-
« razione od infezione settica generale; e persiste fino agli ul-
« timi giorni di vita ».

Egli poi ha ricercato quale effetto avesse l'asportazione della milza sul contenuto percentuale in azoto delle emazie, ed ha trovato, che « in un primo tempo (circa 40-50 giorni) diminuisce il contenuto percentuale delle emazie in azoto, diminuisce il residuo secco delle emazie (anche del sangue *in toto* e del siero) e diminuisce il peso del corpo.

« In un secondo tempo, sia l'azoto globulare, come il residuo secco delle emazie ed il peso del corpo, tornano ai valori normali ed accennano anzi a superarli ».

Laudenbach (23), nei cani cui tolse la milza osservò fino dal 4° giorno dopo l'operazione una diminuzione graduale della quantità di emoglobina e dei globuli rossi, la quale raggiunse il suo massimo fra il 3° ed il 4° mese. Dopo, le alterazioni del sangue andarono grado a grado scomparendo, però molto lentamente.

Secondo *Jonnesco* (24), nella splenectomia il numero dei globuli rossi aumenta rapidamente da 2 o 3 milioni a 5 e 6; quello dei bianchi dopo un aumento passeggero ritorna alle proporzioni normali anche quando vi esista una leggera leucocitosi postoperatoria.

Patton-Gulland e *Fowler* (25), considerano che la splenec-

tomia non porta alcuna modificazione nel sangue dei cani e dei gatti.

Dopo delle emorragie o delle distruzioni emolitiche in vivo, il numero dei globuli rossi ritornerebbe (secondo quanto essi avrebbero osservato) alle cifre normali così presto negli animali splenectomizzati, che negli animali normali.

Bathias (26) ha praticato su due conigli la numerazione dei globuli rossi, ed il dosaggio dell' emoglobina e del ferro prima e dopo la splenectomia, ed ha constatato una diminuzione del numero dei globuli rossi, del valore colorimetrico e del contenuto in ferro, persistenti fino a 15 giorni ad un mese dopo la operazione.

Joseph Nicolas, L. E., e F. Doumoulin (27) in due cani splenectomizzati (di cui uno morì dopo tre mesi dall' operazione in seguito, sembra, a suppurazioni della ferita mentre l'altro servì ai loro studi per 10 mesi) hanno osservato che il numero delle emazie diminuisce fortemente, quasi immediatamente dopo la operazione, per risalire a poco a poco e ritornare al normale, a termine di 16 o 17 giorni; che la quantità di ferro diminuisce pure rapidamente, per rimontare poco a poco, ma più lentamente che il numero dei globuli rossi; ed infine che il potere colorimetrico del sangue si abbassa nello stesso tempo, ma non sembra ritornare alla normale che molto più lentamente del numero delle emazie e della ricchezza in ferro.

Ultimamente, nell'ottobre dello scorso anno, al Congresso di Patologia tenuto in Firenze, dove pure noi presentammo le conclusioni di questa nostra memoria, il dott. *Pianese* (28) parlò « Di alcuni effetti immediati e lontani della splenectomia nella cavia ».

Per riguardo al sangue, egli non ebbe a notare nessuna modificazione nella ricchezza di emoglobina e nel numero dei globuli rossi; mentre invece potè osservare delle modificazioni notevoli nel numero dei globuli bianchi consistenti in una marcata leucocitosi nei primi 4 mesi con ritorno graduale alla norma fra il 4° ed il 6° mese.

Quanto alle modificazioni delle vario forme leucocitarie

egli vide che queste si comportavano diversamente a seconda dell'età degli animali, avendosi nelle cavie molto giovani, nei primi 4 mesi, prima ossifilia e anfofilia e quasi contemporaneamente linfocitosi; e nelle cavie adulte invece, prima linfocitosi e dopo ossifilia ed anfofilia.

Nel sangue delle prime trovò circolanti delle *Mastzellen*, in quello delle seconde delle *Plasmazellen*. Dal 4° al 6° mese infine, tanto nelle une quanto nelle altre, vide diminuire prima i linfociti, poi gli anfofili ed in ultimo gli ossifili.

* * *

Riassumendo, abbiamo dunque potuto vedere, come il maggior numero degli autori hanno constatato nel sangue in conseguenza della splenectomia una diminuzione più o meno notevole, più o meno duratura del quantitativo dell'emoglobina e del numero dei globuli rossi; altri, invero pochi, non vi hanno trovata alcuna modificazione, mentre da alcuno ne è stato osservato un aumento, per quanto passeggero.

Fra quelli poi, che hanno rivolta la loro attenzione anche ai globuli bianchi, meno pochissimi che non vi avrebbero trovate modificazioni di sorta, tutti gli altri sono concordi nell'ammettere una leucocitosi consecutiva all'asportazione della milza, solo differendo per la entità e per la durata di questa.

È in riguardo alle modificazioni delle differenti forme leucocitarie dove i risultati non sono concordi fra loro; ed è appunto in conseguenza di ciò che noi ci siamo indotti a riprendere lo studio di questo argomento.

* * *

Gli animali che ci hanno servito per le nostre ricerche furono 4 cani di cui non conosciamo la età esatta, ma dei quali due erano giovani, due piuttosto vecchi.

Edotti dall'altrui esperienza come nei cani la formula ematologica sia molto instabile e subisca modificazioni sia quantitative che qualitative da un giorno all'altro; noi, prima della operazione, abbiamo fatto per molti giorni consecutivi l'esame del sangue sempre alla stessa ora e 14 ore dopo il

pasto (pratica che abbiamo poi costantemente seguìta per procurare di metterci in condizioni sempre uguali); e della media di questi ce ne siamo serviti come termine di confronto per le ricerche successive.

Per la valutazione dell'emoglobina abbiamo usato l'apparecchio del *Fleischl* ed il conteggio dei globuli rossi e bianchi si è eseguito col conta-globuli dell' *Hayem-Naquet.*

Per quanto un tale apparecchio sia oggi in disuso, adoperando si può dire tutti quello del *Thoma-Zeiss*, noi lo abbiamo preferito perchè offre il vantaggio di poter contare sullo stesso vetrino tanto i globuli rossi quanto i bianchi; molto più, che numerose prove di controllo fra questi due strumenti, quando non ci hanno dato risultati quasi del tutto identici, hanno portato delle differenze che per i corpuscoli rossi non oltrepassavano la cifra dai 10 ai 15000, e per i bianchi quella da 20 a 35.

I preparati per strisciamento su vetrini coprioggetti, venivano fissati su lastra di rame alla temperatura di circa 140° e poi colorati con emallume ed eosina, con la triacida dell'*Erlich* e con la miscela del *Chenzinsky.*

Per le varie specie leucocitarie abbiamo adottata la classificazione dell'*Ehrlich.* Per i particolari riguardanti le varie specie dei leucociti nei cani rimandiamo alla memoria del dott. *Crescenzi* (30), che fece le sue ricerche in questo Istituto. Dividiamo quindi i globuli bianchi in:

1° Polinucleati;

2° Linfociti;

3° Grandi mononucleati;

4° Forme di passaggio;

5° Eosinofili (leucociti a nucleo polimorfo con granulazioni acidofile).

Esperienza 1ª. — Canina di razza bastarda

Estirpazione della milza il 20 dicembre 1901.

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
20 dicembre 1901	75	6953000	—	9214	5252	57,0
1 giorno dopo	100	9451100	—	16962	14254	84,0
2 » »	85	6938000	—	17476	14979	85,7
3 » »	75	6448000	—	23644	16287	68,6
5 » »	75	6665000	—	17990	15873	88,2
7 » »	80	6789000	—	33579	30456	90,7
15 » »	80	7137000	—	16448	14470	87,9
1 mese	70	6973000	—	10280	9478	92,2
1 mese e mezzo	70	6487000	—	10280	6808	66,2
58 giorni	75	6952000	25	13364	11573	86,3
2 mesi	75	6924000	—	11822	9470	80,0
2 mesi e mezzo	80	7107000	22	8788	6595	75,2
3 mesi	70	6921000	—	10280	8162	79,4
6 »	70	6402000	200	24280	18501	76,2
1 anno	75	6955000	100	10794	7750	71,8
13 mesi	70	6824000	—	10710	6919	64,6
14 mesi e 10 giorni	80	6921000	—	11308	7821	69,0
18 mesi	75	6890000	—	15934	12779	80,2

di pelo raso rosso, di peso Kg. 4,400.

— Nel corso di 18 mesi le viene fatto 18 volte l'esame del sangue.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
2838	30,8	276	3,0	184	2,0	664	7,2	Kg. 4,400
2067	12,1	451	2,6	166	0,9	28	0,1	
1049	6,0	524	3,0	200	1,1	724	4,1	
6298	26,6	783	3,3	163	0,6	163	0,6	
1455	8,0	265	1,4	185	1,0	212	1,1	
2082	6,2	134	0,4	408	1,2	504	1,5	
1184	6,8	531	3,2	265	1,6	48	0,2	
453	4,4	41	0,4	226	2,2	82	0,8	Kg. 4,100, parte per la campagna
1577	15,8	284	2,7	181	1,7	1430	13,9	Kg. 4,650
1172	8,7	96	0,7	158	1,1	365	2,7	
1378	11,6	237	2,0	268	2,2	474	4,0	
1110	12,6	209	2,3	143	1,7	659	7,5	
432	4,2	62	0,6	1007	9,8	617	6,0	
2768	11,4	340	1,4	1700	7,0	728	3,0	Kg. 4,850
1511	14,0	238	2,2	216	2,0	971	9,0	Kg. 5,000
1649	15,4	64	0,6	643	6,0	1435	13,4	
810	7,0	509	5,0	660	6,0	1508	13,0	Kg. 5,900
1466	9,2	64	0,4	765	4,8	860	5,4	Kg. 6,700

Esperienza 2ª. — Cane pomero

Estirpazione della milza il 25 dicembre 1901.

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/o
21 dicembre 1901......	70	635000	—	11822	8257	70,0
1 giorno dopo.......	100	8891000	—	47802	46680	97,6
2 »	80	786000	—	39578	35802	90,4
3 »	80	7451000	—	30326	28001	92,3
5 »	90	8884000	—	33410	30570	91,6
7 »	80	7564000	—	17480	14911	85,3
9 »	75	7231000	—	14910	12167	81,6
15 »	80	7502000	—	12336	10486	85,0
1 mese...........	85	7879000	—	12850	9522	74,1
1 mese e mezzo.....	70	6588000	—	11300	7402	65,5
2 mesi.............	70	6634000	—	20046	14755	73,6
2 mesi e mezzo......	75	6944000	—	15934	12207	76,6
3 mesi.............	75	6941000	—	12606	9124	72,3
4 mesi e mezzo.....	75	6876000	—	14150	9792	69,2
6 mesi.............	75	6776000	—	15934	12779	80,2
1 anno	80	7595000	—	11822	6838	56,3
1 anno e 14 giorni ..	70	6591000	—	15428	9427	61,1
1 » 15 » ..	70	6324000	—	11822	7483	63,3
18 mesi.............	70	6188000	—	9038	6598	73,0

ıttosto vecchio, di peso Kg. 5,000.

In 18 mesi subisce 19 esami di sangue.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
2053	17,2	236	2,0	236	2,0	1040	8,8	Kg. 5,000
374	0,7	748	1,5	—	—	—	—	
755	1,9	1978	5,0	252	0,6	791	2,0	
897	2,9	532	1,7	308	1,0	588	1,9	
752	2,0	501	1,5	1044	3,2	543	1,7	
1311	7,5	559	3,2	262	1,5	437	2,5	
1163	7,8	731	4,9	238	1,6	611	4,1	
1184	9,6	210	1,7	160	1,3	296	2,4	
1580	12,3	527	4,1	424	3,3	797	6,2	Kg. 4,940
1221	10,8	198	1,7	123	1,0	2356	20,8	Kg. 5,500
1969	9,8	1132	5,6	221	1,1	1969	9,8	
1546	9,7	527	3.3	372	2,3	1282	7,4	
1916	15,1	350	2,7	258	2,0	958	7,5	
1839	13,0	142	1,0	1132	8,0	1245	8,8	
1721	10,8	127	0,8	606	3,8	701	4,4	Kg. 5,500
1981	18,3	343	2,9	390	3,3	2270	19,2	Kg. 5,500
1990	12,9	386	2,5	401	2,6	3224	20,9	
1880	15,9	296	2,5	260	2.2	1903	16,1	
1627	18,0	72	0.8	380	4,2	361	4,0	Kg. 6,000

Esperienza 3ª. — Canina bastarda

Estirpazione della milza il 26 marzo 1902.

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
26 marzo 1902	75	6975000	—	9087	5875	64,6
1 giorno dopo	110	8440000	—	15420	14808	96,0
3 »	80	7611000	—	19532	16766	85,8
6 »	80	7231000	—	16962	13999	82,8
9 »	75	7221000	—	19018	15610	82.0
15 »	75	7378000	—	14906	11422	76,5
17 »	75	7420000	—	14392	10596	73,6
1 mese	75	7231000	—	12924	9220	72,5
2 mesi	75	7220000	—	10794	7117	65,9
3 »	75	7090000	—	9524	6021	62,7
6 »	70	6907000	—	14634	7982	54,5
1 anno	70	6977000	—	17196	11728	68,2
1 anno e 2 giorni	70	6784000	—	16280	10582	65,0
15 mesi	80	7107000	—	12336	6588	53,4

di pelo raso bianco, di peso Kg. 4,000.

— Durante 15 mesi le vengon fatti 14 esami di sangue.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1224	13,4	402	4,4	274	3,0	1312	14,4	Kg. 4,000
173	1,1	247	1,5	197	1,2	—	—	
978	5,0	503	2,5	755	3,8	530	2,7	
1003	5,9	747	4,4	560	3,3	653	3,8	
911	8,3	572	1,7	338	3,0	1587	4,7	
1390	9,3	666	4,4	362	2,4	1066	7,1	
1113	7,7	601	4,1	548	3,8	1534	10,6	
1491	11,3	323	2,4	138	1,0	1752	13,5	Kg. 3,900
1222	11,5	652	6,0	332	3,0	1471	13,7	Kg. 4,600
1877	19,5	151	1,5	70	0,7	1475	15,3	
4257	29,0	466	3,1	266	1,8	1668	11,3	Kg. 5,100
1960	11,4	275	1,6	2545	14,8	688	4,0	Kg. 5,450
1856	11,4	521	3,2	1335	8,2	1986	12,2	
3577	29,0	148	1,2	814	6,6	1209	9,8	Kg. 5,950

Esperienza 4ª. — Piccolo pomero

Estirpazione della milza il 31 marzo 1902.

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
31 marzo 1902.........	75	6835000	—	7714	4601	59,5
1 giorno dopo.......	120	9800000	—	20646	20142	97,5
3 »	85	7192000	—	25186	22818	90,6
6 »	80	6944000	—	16448	14310	87,0
9 »	85	7180000	—	26214	22649	86,4
15 »	80	6793000	—	16448	13849	84,2
17 »	80	6996000	—	18504	13933	75,3
1 mese.	80	6893000	—	12843	8541	66,5
2 »	80	6979000	—	13878	8656	62,3
3 »	80	6907000	—	12336	8475	68,7
6 »	70	6448000	—	19018	11905	62,6
1 anno......	75	6983000	—	20560	14063	68,4
1 anno e 1 giorno...	75	6952000	—	20560	13364	65,0
15 mesi........... .	85	6838000	—	13878	10020	72,2

di pelo lungo bianco, di peso Kg. 2,000.

— In 15 mesi subisce 14 esami di sangue.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
2707	35,1	146	1,8	38	0,4	222	2,8	Kg. 2,000
269	1,3	67	0,3	168	0,8	—	—	
1587	6,3	529	2,1	252	1,0	—	—	
806	4,9	954	5,8	378	2,3	—	—	
1180	4,5	1127	4,3	734	2,8	498	1,9	
1151	7,0	642	3,9	444	2,7	362	2,2	
2942	15,9	426	2,3	463	2,5	740	4,0	
2607	20,3	475	3,7	398	3,1	822	6,4	Kg. 1,900
2481	17,8	764	5,5	260	1,8	1717	12,3	Kg. 2,200
1764	14,3	826	6,7	296	2,4	975	7,9	
3290	17,3	1350	7,1	704	3,7	1331	7,0	Kg. 3,300
3906	19,0	165	0,8	905	4,4	1521	7,4	Kg. 3,360
3865	18,8	658	3,2	1768	8,6	905	4,4	
2165	15,6	55	0,4	500	3,6	1138	8,2	Kg. 3,650

* * *

Stabilito il peso e stabilita la formula ematologica media di ogni singolo cane allo stato normale, noi abbiamo loro asportata la milza nel modo seguente:

Gli animali, che la sera avanti non avevano ricevuto cibo, venivano iniettati sotto cute con 5 centigrammi di idroclorato di morfina sciolta in acqua sterilizzata, quindi legati sul tavolo operatorio e narcotizzati con etere solforico.

I peli del ventre erano accuratamente rasati e la pelle dell' addome lavata abbondantemente con soluzione di sublimato corrosivo all' 1 $^{\circ}/_{00}$, con alcool ed in ultimo con etere.

Incisi i tegumenti esterni, i sottostanti muscoli ed il peritoneo, la milza veniva afferrata, tratta fuori, ed asportata tagliando in massa i vasi afferenti ed efferenti, stretti fra due lacci di seta.

Si richiudeva quindi l'addome, prima suturando il peritoneo, poi le masse muscolari, ed infine la pelle; si disinfettava il campo operatorio, e dopo aver ricoperto la ferita con collodione elastico la si proteggeva con medicatura asettica.

In tutti, la cicatrizzazione si effettuò per *primam* entro 8 giorni, senza che mai in questo periodo di tempo si avesse nessun rialzo di temperatura nè formazione di ascessi.

Dopo un mese di permanenza negli ambienti di laboratorio li abbiamo mandati in campagna, di dove di tanto in tanto ce li facevamo ricondurre per l' esame del sangue.

Per ovviare poi alle modificazioni che la eteronarcosi e lo stesso atto operativo provocano per proprio conto sulla formula ematologica, le nostre ricerche le abbiamo incominciate 24 ore dopo la operazione.

Nella tavola e nei quadri annessi al presente lavoro noi abbiamo esposto i resultati dei singoli esami del sangue. Esponiamo ora brevemente i resultati complessivi.

Tanto il tasso dell' emoglobina quanto il numero dei globuli rossi per millimetro cubo di sangue, solo nel primo giorno dopo

la operazione, sono notevolmente aumentati. Al secondo giorno ritornano alle cifre normali, circa alle quali si mantengono sempre, con qualche lieve oscillazione.

Riguardo al numero totale dei globuli bianchi per millimetro cubo di sangue, già 24 ore dopo la splenectomia è in atto una marcata leucocitosi, la quale persiste alcuni giorni, al massimo nove.

Dopo, il numero dei leucociti tende a diminuire, mantenendosi però quasi costantemente al disopra della norma.

I leucociti a nucleo polimorfo (polinucleati) aumentano notevolmente fino al 7°-9° giorno, dopodichè lentamente diminuiscono pur mantenendosi, oscillando ora in più ora in meno, costantemente al disopra delle cifre normali.

I linfociti nel primo giorno diminuiscono da $^1/_2$ ad $^1/_3$.

Al secondo giorno tendono a rialzarsi: raggiungono un massimo in epoche variabili; aumentano, diminuiscono, mantenendosi in due cani di poco al disopra della cifra primitiva; negli altri due invece, di poco al disotto di questa.

I mononucleati grandi diminuiscono entro le prime 24 ore, poi aumentano essi pure nei primi giorni dall'operazione per ridiscendere, mantenendosi entro l'anno a cifre ordinariamente superiori a quelle primitive, con forti oscillazioni.

A 15 e 18 mesi si trovano in tutti e quattro gli animali molto al disotto del normale.

Le forme di passaggio, dopo un giorno, in due cani sono di poco diminuite, negli altri due di poco aumentate. Al secondo giorno aumentano in tutti, salgono fino al 7°-9° giorno, diminuiscono di nuovo, ma di poco, rimanendo poi costantemente al disopra della norma, essi pure con notevoli oscillazioni.

I polinucleati eosinofili nelle prime 24 ore sono o scomparsi del tutto, o almeno ridotti a cifre bassissime. Al terzo giorno si ritrovano in scarso numero, e quindi vanno aumentando gradatamente, finchè ad un anno si osserva una vera eosinofilia superando essi la norma di un terzo, fino al doppio e più.

A 15 e 18 mesi il loro numero è quasi tornato al normale.

Infine, in uno solo dei nostri cani (Esperienza 1ª), abbiamo pure constatata, dopo 58 giorni, dopo due, sei mesi e dopo un anno, la presenza di globuli rossi nucleati in quantità variante da 22 fino a 200 per millimetro cubo di sangue.

I nostri cani furono, dopo la splenectomia, tenuti in vita, due per 18 mesi gli altri due per 15.

Durante questo periodo di tempo essi goderono della più perfetta salute; e se nel primo mese diminuirono un poco di peso, ciò è a nostro parere da attribuirsi all'aver vissuto in quel tempo negli ambienti ristretti e male aereati del laboratorio, punto adatti per il soggiorno di animali abituati a vivere in completa libertà.

Ed infatti, appena mandati in campagna, il loro peso andò gradatamente aumentando; tutte quante le loro funzioni si compierono nel modo il più regolare: le femmine anzi per ben due volte diedero alla luce numerosi feti a termine, vivi e vitali.

Noi quindi, in ciò non possiamo che concordare quanto è già stato detto dagli altri autori, e cicè che la milza può essere estirpata senza pericolo diretto, potendo le sue funzioni venir facilmente compensate.

Ed infine possiamo aggiungere, che la sua estirpazione non produce alcuna modificazione su nessun viscere giacchè noi non abbiamo mai potuto constatare durante la vita aumento di volume nè delle ghiandole del collo nè di quelle dell'ascella e dell'inguine che sono facilmente accessibili alla palpazione; e alla necroscopia noi non abbiamo trovati, non solo questi gruppi ghiandolari, ma neppure le ghiandole mesenteriche, retroperitoneali, periaortiche, peribronchiali, ecc., di aspetto differente da quelle di cani di controllo.

Nei visceri, in generale nessun cangiamento di volume, e nessuna lesione apprezzabile ad occhio nudo, come pure mai abbiamo riscontrata, nel grande omento, la presenza di piccole milze suppletorie osservate da *Tizzoni* e da *Laudenback*. Solo la massa sanguigna subisce, come abbiamo veduto, delle alterazioni che, passeggiere per quanto riguarda il tasso emoglobinico ed il numero dei globuli rossi, sono invece

molto profonde per il numero totale dei globuli bianchi e sopratutto per le varie specie leucocitarie, e fra queste, in modo speciale per quelle della serie mielogena.

Quale la ragione di ciò?

Vediamo frattanto di porre i risultati delle nostre ricerche in relazione con quanto la Fisiologia ci insegna circa le funzioni della milza.

Si è voluto da alcuni fra coloro che hanno trovato negli animali splenectomizzati una diminuzione più o meno notevole, più o meno duratura del tasso emoglobinico e del quantitativo dei globuli rossi, attribuire per questi fatti alla milza una funzione emopoietica (29) « per la quale molti leucociti vi si trasformerebbero in eritrociti assumendo o formando emoglobina ed espellendo il nucleo, o lasciandolo atrofizzare e riassorbire; ma questa teoria oltrechè esser contradetta dalle osservazioni microscopiche degli elementi mobili della polpa splenica, fra i quali non si rinvengono normalmente nè eritroblasti nè altre forme di transizione fra i leucociti e gli eritrociti che solo si trovano allo stato normale nelle milze embrionali e fetali »; lo è anche dai risultati delle nostre esperienze le quali invece recano a nostro parere un nuovo contributo a quanto è stato accertato da una lunga serie di ricerche che attribuiscono alla milza precipuamente le due funzioni, ematolitica e linfopoietica.

Infatti, mentre, subito dopo asportato questo viscere, emoglobina e globuli rossi aumentano bruscamente, bruscamente pure diminuisce il numero dei linfociti circolanti nel sangue: dimostrazione questa, che con la milza viene a mancare da un lato l'organo preposto alla distruzione, dall'altro, l'organo preposto alla formazione.

Si potrebbe obiettare, essere strano come ventiquattro ore sieno sufficienti per ricondurre l'emoglobina ed i globuli rossi a cifre pressochè normali. Ma, a questo proposito, è facile ricordare che non solo la milza ha la proprietà di distruggere i corpuscoli rossi vecchi, ma bensì anche il fegato, e, sopratutto, le numerose ghiandole emolinfatiche sparse nell'organismo.

Basta che questi organi attivino l'azione emolitica che è loro propria per supplire in breve tempo il viscere mancante, e per ricondurre l'equilibrio.

E lo stesso dicasi per i linfociti.

La milza invero, in causa dei numerosi follicoli linfatici che possiede, deve evidentemente metterne in circolo una quantità notevole; ed è naturale che per la sua mancanza, il numero di questi nel sangue diminuisca di molto. Rimangono però nell'organismo una grandissima quantità di ghiandole le quali producono linfociti. Queste, pure aumentando di poco la loro attività produttrice, anche senza ipertrofizzarsi, non solo giungono in tempo relativamente breve a sostituirla, ma finiscono poi come abbiamo veduto, col gettare, per un certo periodo di tempo, nel torrente circolatorio un numero di elementi molto maggiore che al normale.

E per rispetto al contegno dell'emoglobina e dei globuli rossi, ciò che noi abbiamo veduto serve a parer nostro di corollario necessario a quanto, riguardo all'aumento della resistenza globulare nel sangue di animali splenectomizzati, ha osservato il *Bottazzi* di cui accettiamo senza restrizioni la teoria che la milza oltre le due sopradette funzioni abbia anche quella da lui chiamata catatonistica consistente « nel preparare, mediante attacchi incessantemente ripetuti, quella labilità, quella minor resistenza dei globuli rossi del sangue, per cui questi vengono più facilmente ad esser distrutti dai parenchimi emolitici, fra i quali è la milza stessa; o nel preparare la dissociazione dell'emoglobina dallo stroma dei globuli rossi diminuendo la tensione, e l'energia con la quale lo stroma tiene imprigionata l'emoglobina, provvedendo così a mantenere un equilibrio costante fra distruzione e neoformazione delle emazie, ed assicurando agli organi ematopoietici parte dei materiali per il loro funzionamento ».

Però, mentre noi siamo di ciò perfettamente convinti, pure non possiamo concordare nelle argomentazioni che l'Autore adduce per giungere a questa sua teoria.

Abbiamo veduto, egli dice, « che osservatori degni di

fede, in seguito alla splenotomia, hanno osservata diminuzione dei globuli rossi del sangue e della emoglobina, e che tali modificazioni durano più di quanto egli ha tenuto i suoi cani in osservazione, e che la comparsa dei globuli rossi molto più resistenti del normale da lui osservata, coinciderebbe con la suddetta oligocitemia, la quale, unitamente all'oligocromemia, non sarebbe dovuta ad una prevalenza dell'emocitolisi, ma ad un'insufficiente ematopoiesi per mancanza di materiale necessario, mentre l'emolisi decorrerebbe più o meno normalmente essendo essa indispensabile al funzionamento di altri organi ».

Noi non poniamo in dubbio quanto è stato descritto dagli altri esperimentatori; ma però, senza neppure tentare di indagare quali possano esser le cause che ci hanno portato a risultati diametralmente opposti a quelli ottenuti dalla maggioranza degli autori che di tale argomento si sono occupati; basandoci su questi, non possiamo non osservare, come ci sembri logico che avendo la milza la funzione di distruggere i globuli rossi vecchi per metterne in libertà l'emoglobina, debba necessariamente, prima di distruggerli, agire su di essi indebolendoli tanto, da renderne più facile la decomposizione.

E pur naturale, ci sembra, che circolino nel sangue globuli rossi più resistenti che al normale; giacchè tolta la milza che è uno fra gli organi preposti a distruggere i globuli rossi, mancando questa, viene per un certo tempo a mancare l'equilibrio fra distruzione e neoformazione delle emazie.

Rimane ora a spiegare il fatto dell'aumento del numero totale dei leucociti, come pure dell'aumento di tutti quegli elementi bianchi del sangue che per le cognizioni attuali rese più evidenti dalle ricerche del dott. *Crescenzi* (30), si debbono riconoscere come provenienti dal midollo osseo.

Infatti noi abbiamo veduto come a formare la leucocitosi, che iniziata subito dopo la estirpazione della milza, si è mantenuta per tutto il tempo che hanno durato le nostre osservazioni, hanno principalmente concorso i leucociti a nucleo polimorfo, le forme di passaggio, i grandi mononucleati

ed i polinucleati eosinofili; i quali ultimi, se diminuiscono ed anche scompaiono in conseguenza del trauma operatorio nelle prime 24 ore dalla operazione, salgono poi a cifre altissime, fino ad aversi una vera eosinofilia.

A prima vista sembrerebbe che il midollo osseo certamente iperfunzionasse, giacchè nel torrente circolatorio circola un numero di elementi bianchi maggiore che al normale. Ma sarà solo la iperfunzionalità di questo organo la causa di un così costante e duraturo aumento di leucociti? E d'altra parte, a che attribuire tale leucocitosi?

Non già all'atto operativo, perchè la leucocitosi postoperatoria ha una durata di soli pochi giorni, e non di 15 e 18 mesi.

E neppure si può parlare della cosidetta leucocitosi digestiva, giacchè noi abbiamo costantemente fatti gli esami di sangue a 14 ore di distanza dal pasto.

Ed in ultimo, avendo sempre i nostri animali goduto di un'ottima salute, non si può pensare alla leucocitosi che si riscontra ordinariamente nella maggior parte delle malattie infettive.

È necessario dunque supporre, che qualche altra causa a ciò contribuisca.

Ehrlich e *Lazarus* (31) nel « Die Anemie », Vol. II, edito in Vienna nel 1898, così scrivono: « Quali sono le funzioni della milza, quando quest'organo non è indispensabile per la vita? ».

Esso ha l'ufficio di raccogliere in gran parte i frammenti dei corpuscoli bianchi e rossi circolanti nel sangue.

Così *Ponfick* ha mostrato che essa nel disfacimento dei globuli rossi riceve le ombre di essi; ed una prova corrispondente l'ha portata *Ehrlich* per la distruzione dei globuli bianchi, dimostrando che nelle infezioni e nell'avvelenamento da fosforo il parenchima splenico raccoglie gli avanzi del protoplasma neutrofilo.

E se la milza distrugge i globuli bianchi nelle infezioni e nell'avvelenamento da fosforo, non potrebbe essa compiere questa funzione anche allo stato normale?

Noi propendiamo per l'affermativa, sempre basandoci sui

risultati ottenuti con le nostre ricerche per le quali siamo portati ad ammettere che, oltre le funzioni emolitica, linfogenetica e catatonistica la milza abbia pure una spiccata funzione leucolitica; venendo a mancare la quale in causa della estirpazione dell'organo, ne deriva una rottura dell'equilibrio tra formazione e distruzione dei leucociti; cosicchè un gran numero di essi rimane circolante nel sangue dando origine in tal modo ad una leucocitosi più apparente che reale, che dura per lunghissimo tempo, e non cessa, fintantochè il midollo osseo, che pure distrugge i globuli bianchi, non giunga a sostituirla completamente.

Bibliografia.

1. Assolant, Sur la rate. (Paris, 1801).
2. Bardeleben, Dissert. de gland thyreoid. (Berlin, 1841).
3. M. Schiff, Verrichtungen der Milz.
4. Simon u. Hegar, Die extirpation der Milz am Menschen, etc. (Giessen, 1857).
5. Schindeler, Veränderungen in Organismus nach Milz-extirpation. (Inaug. Diss., 1870).
6. Mosler, Pathologie und Therapie der Leukämie. (1872).
7. Maggiorani, Comptes Rendus. (1864, II).
8. Malassez et Picard, Alterations des globules sanguins consecutives a la Splenectomie. (Société de Biologie, 8 giugno 1878).

— Sur les fonctions de la Rate. (Gazz. Méd. de Paris, 1878, n. 26).

9. Pouchet, Note sur la constitution du sang après l'ablation de la rate. (Gazz. Méd. de Paris, 1878, n. 26).
10. Tizzoni e Filetti, Studi patologici e chimici sulla funzione ematopoietica (Sunto). (Arch. Ital. de Biologie, vol. I; Archivio per le Scienze Mediche, vol. V, 1882, pag. 385).
11. Zesas, Ueber Extirpation der Milz am Menschen und Thieren. (Langenbeck's. Archiv. für Klin. Chir., t. XXVIII, pag. 157-178).
12. Winogradoff K., Ueber die Veränderungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes nach der Milzextirpation. (Cbt. für die Med. Wissensch., 1882, No. 50, pag. 900 e seg.).
13. Lockart-Gibson, The blood forming organs and blood formation. (Journal of Anatomy and Physiol., 1886, t. XX).
14. Grigorescu, Modification du sang etc. (Compt. Rend. de la Soc. de Biologie, 1887).

— Rôle hématopoietique de la rate. (Arch. de Physiologie, 1891).

15. TAUBER, Zur Frage nach der physiologischen Beziehung der Schilddrüse zur Milz. (Virchow's Archiv, 1889, t. XCVI).

16. DE RENZI, Della Splenectomia. (Il Morgagni, 1890, I).

17. KOURLOFF, Des modifications du sang chez les animaux. (Wratch, 1889, n. 23-24, 1892, n. 19).

18. SELINOFF e OUSKOFF, De la rate d'après les globules blancs du sang. (Archives des Scient. Biol., vol. V, fasc. I, 1897).

19. EMELIANOFF, Le rôle de la rate dans la Morfologie du sang. (Arch. des Scien. biol., vol. II, St. Petersbourg, 1893-1894(.

20. KOROBOFF, Contribution à l'étude de l'Hématopoiese. (Arch. des Scien. biol., St. Petersbourg, vol. VII, 1899, n. 5).

21. VULPIUS, Beiträge zur Chirurgie und Physiologie der Milz. (Beitr. zur Klin. Chirurgie, t. XI, 1894).

22. BOTTAZZI, Ricerche ematologiche. La Milza come organo Emocatatonistico. (Lo Sperimentale, Parte originale, 1894, pag. 433 e seg.)

— Contributo alla fisiologia della Milza. (Lo Sperimentale, Parte biologica, 1895, pag. 408 e seg.).

23. LAUDENBACH, Recherches expérimentales sur la fonction hémopoietique de la rate. (Archives de Physiologie, 1896-1897).

24. JONNESCO, Splenectomie. (Revue de Chirurgie, 1900).

25. PATTON-GUILLAND et FOWLER, The relationship of the Spleen to the formation of the blood corpuscules, (Journal of Physiology, 1902, t. XXVIII).

26. BATHIAS, Sur le dosage du fer dans le sang au point de vue clinique. (Thèse de Lyon, 1903).

27. JOSEPH NICOLAS, L. E. et F. DOUMOULIN, Influence de la splenectomie sur la richesse globulaire du sang, sur sa valeur calorimetrique et sa teneur en fer chez le chien. (Journal de Physiologie et de Pathologie Générale, t. V, n. 5, 15 sett. 1903).

28. PIANESE, Di alcuni effetti immediati e lontani della splenectomia nelle cavie. (Lo Sperimentale, anno LVII, fasc. VI, 1903. — Resoconto della II[a] riunione della Società Italiana di Patologia, pag. 764 e seg.).

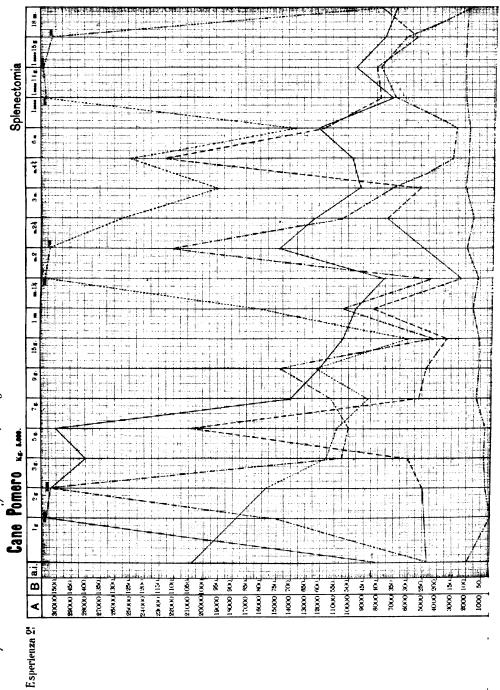
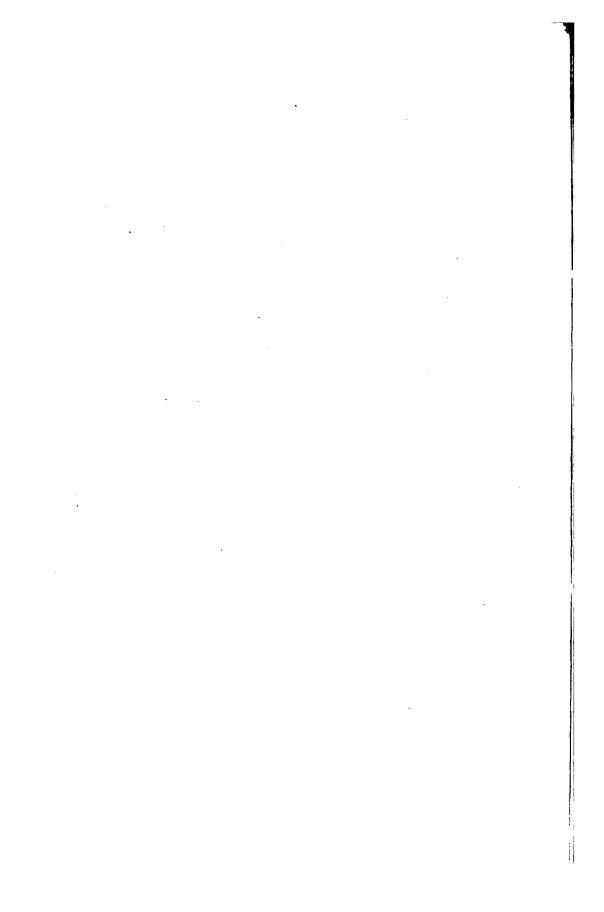
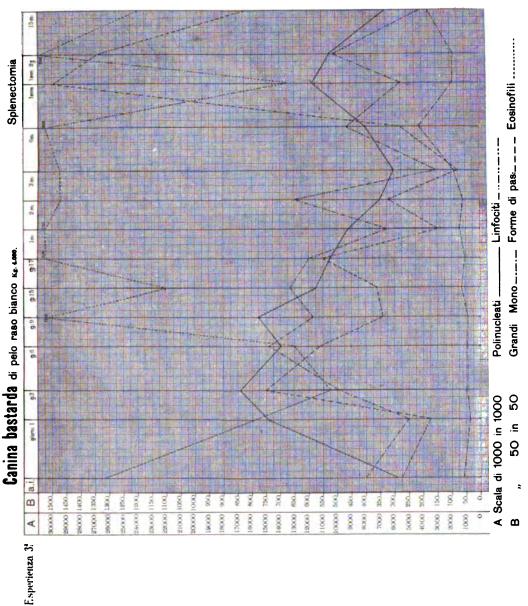
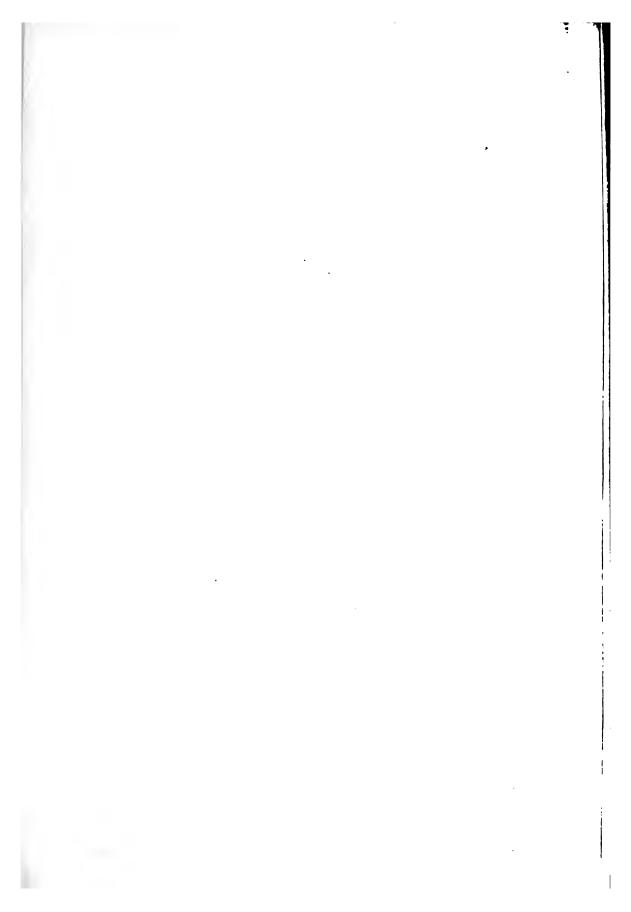
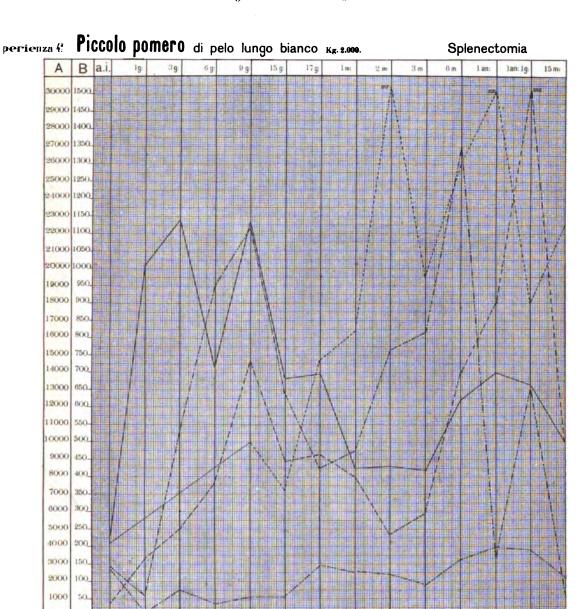
29. LUCIANI, Fisiologia, vol. I, pag. 314.

30. CRESCENZI, La morfologia del sangue negli animali smilzati e con fistola del dotto toracico. (Lo Sperimentale, anno LVIII, fasc. III, maggio-giugno 1904).

31. EHRLICH und LAZARUS, Die Anemie, vol. II, Wien, 1898.

Canina bastarda di pelo raso rosso Kg. 4.400.
Splenectomia
Esperienza I.
A
B
a.i.
1 g.
2 g.
3 g.
5 g.
7 g.
15 g.
1 m.
m 1½
58 g.
2 m.
m 2½
3 m.
6 m.
13 m.
18 m.
30000 1500
29000 1450
28000 1400
27000 1350
26000 1300
25000 1250
24000 1200
23000 1150
22000 1100
21000 1050
20000 1000
19000 950
18000 900
17000 850
16000 800
15000 750
14000 700
13000 650
12000 600
11000 550
10000 500
9000 450
8000 400
7000 350
6000 300
5000 250

Cane Pomero Kg. 5.000.
Splenectomia
Esperienza 2ª
A
B
a.i.
1 g.
2 g.
3 g.
5 g.
7 g.
9 g.
15 g.
1 m.
m. 1½
m. 2
m. 2½
3 m.
m. 4½
6 m.
1 anno
1 anno 11 g.
1 anno 15 g.
18 m.
30000 1500
29000 1450
28000 1400
27000 1350
26000 1300
25000 1250
24000 1200
23000 1150
22000 1100
21000 1050
20000 1000
19000 950
18000 900
17000 850
16000 800
15000 750
14000 700
13000 650
12000 600
11000 550
10000 500
9000 450
8000 400
7000 350
6000 300
5000 250
4000 200
3000 150
2000 100
1000 50

Esperienza 3ª

F. Azzurrini e G. Massart – *La morfologia del sangue negli animali smilzati*

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati —— Linfociti -.-.-.-

B „ 50 in 50 Grandi Mono -.-. Forme di pas. - - - Eosinofili ....

F. Azzurrini e G. Massart – *La morfologia del sangue negli animali smilzati*

[Dall' Istituto Chirurgico di Roma, diretto dal Sen. Prof. Durante].

CONTRIBUTO
ALLA CONOSCENZA DEL GENERE ACTINOMYCES.

(Con una tavola).

Dott. NELLO BIAGI, Aiuto e Libero Docente.

Stato presente delle nostre cognizioni sul gruppo Actinomyces.

Allorchè dalla classe dei batteri passiamo allo studio delle classi immediamente superiori, ci troviamo di fronte ad un gruppo di esseri la cui posizione tassinomica è incerta, come incerta è la loro filogenesi, e che costituiscono quasi un ponte di passaggio, un anello di unione fra tipi meno evoluti e tipi ad organizzazione elevata come le alghe ed i funghi: sono questi le leptotrix, le cladotrix, le crenotrix, le beggiatoe, e le streptotrix. Intorno a queste forme piccolissime fu grave in passato il dibattito, ed ancora oggi i dubbi non sono del tutto dissipati. Non è mio scopo, nè tampoco avrei i mezzi per questo, di occuparmi qui in esteso di tutte le gravi questioni tassinomiche, filogenetiche che sono state dibattute in proposito; basterà accennare come tutti questi esseri furono per molto e molto tempo confusi gli uni cogli altri ed anche oggi si vedono alcuni osservatori parlare indifferentemente, a mo' d'esempio, di streptotrix e di cladotrix, ecc. Ed un tale errore ha le sue radici nella errata interpretazione delle ramificazioni vere nelle streptotrix, false nelle cladotrix, e del modo di segmentazione che è diverso, sia che si consideri una crenotrix od uno degli altri tipi. E

si può dire che l'errore originatosi cogli studi di *Winter* e *Zopf*, i quali non reputarono esistere caratteri sufficienti per poter distinguere una streptotrix da una cladotrix, durò per circa 10 anni, nella morfologia, durante i quali le streptotricee furon classificate colle cladotrix fra i batteri e fu principalmente merito di un distinto morfologo italiano, il *Gasperini*, che prendendo nuovamente le mosse dal dubbio di *Cohn*, il quale collocando le streptotrix vicino alle cladotrix con un punto interrogativo mostrava comprenderne la differenza ed assegnava loro il posto giusto in alto della scala delle batteriacee, in coda all'altra degli ifomiceti e delle alghe, il *Gasperini* adunque, con studî bellissimi per accuratezza ed esattezza d'indagine e larghezza di vedute, contribuiva alla ricostruzione di un tipo a sè di streptotrix, che ricollega e identifica col tipo actinomyces, distinto assolutamente dalla cladotrix.

Del resto anche la filogenesi è diversa: le une, le cladotrix, colle crenotrix, colle beggiatoe infatti risalgono alle alghe e precisamente alle nostocacee, e di questa opinione è il *Sauvageau* e *Radais* ed il nostro *Casagrandi*, laddove nelle streptotricee la parentela coi funghi è quasi generalmente ammessa: la presenza di ife fertili, aeree, asciutte, insommergibili, il processo stesso di formazione delle spore, la comparsa di setti nei filamenti sporigeni, il modo loro di comportarsi nel corpo degli animali di esperimento in cui la generalizzazione è solo eccezionale, erano gli argomenti che adduceva il *Gasperini* per collocare il suo nuovo gruppo fra gli ifomiceti: in ciò veramente era preceduto dall'*Harz* e dopo di questo dal *Jone*, il quale nel 1883 nel siero di bove a 38° studiava la germinazione dei gonidi, l'origine delle spore e dei filamenti micelici.

Le sue vedute collimano del resto con quelle del *Domec*, che nel 1892 concludeva che per la struttura del tallo così riccamente ramificato, per la maniera di formazione e germinazione delle spore l'actinomyces doveva ritirarsi dai batteri e mettersi fra gli ifomiceti nelle mucedinee; e così più tardi il *Sauvageau* e *Radais*, il *Lachner Sandoval*, *Neucyrk*, il *Neumann*

e *Lehmann:* il *Rossi Doria* tenuto conto sopratutto dei caratteri morfologici si avvicina a questa idea, però non manca di far notare che l'estrema sottigliezza dei filamenti, la semplicissima organizzazione dei tubuli germinali, la relativa facilità di frammentazione del micelio ricordano il carattere fondamentale degli schizomiceti; vero è che l'Autore parla di guaina, che non esiste nelle streptotrix, ed in conseguenza non si può parlare neanche di tubuli germinali come egli fa. Ed anche l'idea di *Sauvageau* e *Radais* di ascrivere le streptotrix al genere oospora di *Wallroth* a fianco del tricophyton, e dell'achorion, non ha base sufficiente, giacchè invero i due gruppi che si vorrebbero accomunare non hanno niente di comune fra loro all'infuori delle spore sferoidali disposte a catena; ma la oospora in paragone è un gigante, fatta da un grosso micelio ramificantesi, con spore 20 volte più grosse che non quelle delle streptotrix con parete per lo più facilmente colorabile, in cui si distingue un endo- ed un esosporio, nonchè un contenuto colorabile. Dobbiamo però dire che se per gli studiosi che più si sono occupati dell'argomento come il *Gasperini*, il *Lachner Sandoval*, il *Neucyrk*, il *Beretsnew*, la questione è risoluta nel senso che questi esseri debbano differenziarsi dalle cladotrix e ritenersi per ifomiceti, ve ne hanno di quelli che non accettano questa veduta e si trova l'*Almquist*, il *Baumgarten* e *Wolf* ed *Israel* che collocano la streptotrix fra i batteri pleomorfi vicino alle cladotrix, così l'*Affanasiew*, *Kischensky*, *Faideau*, ed il *Bostroem* stesso, cui tanti e bei lavori si debbono sull'argomento, si mostra esitante e finisce per considerarla come un'alga del gruppo cladotrix, mentre *Cornil* e *Babès* la ritengono affine alle oscillarie del gruppo cladotrix stesso.

Tale è la posizione sistematica di questi germi di cui stiamo per occuparci: e quale denominazione noi daremo loro? gli chiameremo streptotrix od actinomyces? Questa questione fu molto dibattuta da noi fra il *Gasperini* ed il *Rossi-Doria:* per quest'ultimo l'actinomyces stessa dovrebbe dirsi streptotrix actinomyces, ma tre obbiezioni si possono fare alla generalizzazione del termine streptotrix, in primo luogo che avuto riguardo al suo significato etimologico non è adoperato

in modo esatto giacchè non esprime il concetto di un filamento ramificantesi, secondariamente poi che induce confusione con il genere streptotrix *Corda*, che dal 1839 esiste nella sistematica e che non ha niente che vedere colle nuove streptotrix, viene in ultimo la questione della priorità che ha da aver pure il suo peso, tanto più oggi che clinicamente, per le descrizioni accurate di processi morbosi indipendenti dall'actinomicosi dovuti a streptotrix varie, e sperimentalmente si è assodato che la formazione di granuli e di clave è ben lungi dall'essere specifica dell'actinomicosi, ma è piuttosto una proprietà generale legata a speciali condizioni di vita e dell'actinomyces e di tutti i parassiti congeneri; così infatti l'actinomyces stesso ricavato dalle culture, eccezionalmente presenta forme clavate, e negli animali di esperimento non si ha che in speciali condizioni determinate bene dal *Lubarsch*, quando cioè venga limitato lo sviluppo ed i prodotti restino localizzati, incapsulati: ed in queste stesse condizioni il *Lubarsch* riproduceva il tipo raggiato con tutte le streptotrix note, le varie tubercolosi comprese, tranne la streptotrix *Petruschky*, il bacillo della difterite e quello della morva: clave parimenti hanno dimostrato e figurato il *Beretsnew* ed altri nei terreni stessi di cultura con varie specie di streptotrix, senza tener conto del modo di sviluppo e di accrescimento della colonia in senso centrifugo, a raggera che è comune a tutti questi esseri, lo studio inoltre accurato delle lesioni anatomiche da loro prodotte, mise in evidenza una disposizione a granuli la cui struttura non differisce affatto o solo in poco da quella dei granuli actinomicotici, così in una bella memoria del *Polverini* sul piede di Madura. Questi granuli con una zona centrale di accrescimento ed una periferica a clava sono perfettamente descritti e figurati, laddove prima in base all'asserto del *Vincent* si invocava appunto la mancanza di clave per affermare un processo differente dall'actinomicotico.

La denominazione quindi di actinomyces è giusta e razionale, e questa noi adotteremo in prosieguo del lavoro.

Oggi il genere actinomyces si è andato arricchendo di un gran numero di specie, però non tutte devono essere te-

nute in conto di nuove; la più parte essendo state create senza uno studio comparativo, o solo in base ad osservazioni di breve durata, senza tener conto della grande mutabilità che costituisce la nota caratteristica di questi esseri, per cui nessun carattere morfologico, nessun carattere biologico può esser preso come base certa di differenziazione se non dopo un prolungato e ripetuto esame. In ogni modo ciò che resulta evidente è l' importanza che vanno assumendo questi germi nel campo della patologia: a prescindere dall'actinomyces bovis di *Harz* e *Rivolta*, all'actinomyces Madurae, al farcinicus molto noti per le forme morbose caratteristiche che essi producono, io ricorderò l'actinomyces albus, sulphureus, il luteoroseus, che furon pure rilevati dal *Gasperini* da casi di actinomicosi bovina, l'albus, l'asteroides, il carneus, furon rinvenuti nell'actinomicosi umana; l'albus dal *Beretsnew* in un caso di actinomicosi polmonare con metastasi multiple nella cute e nel cervello, l'asteroides da *Eppinger* in un ascesso del cervelletto con disseminazione ai reni, il carneus in alcune actinomicosi localizzate, come in quella del *Tusini*, che nonostante la somiglianza clinica l'A. molto giustamente esita a classificare fra i piedi veri di Madura; per *Beretsnew* il suo actinomyces albus è identico a quello di *Eppinger*, ed all'altro rilevato da *Sabrazès* e *Rivière* da un caso di actinomicosi polmonare con ascessi miliari multipli della cute; sicchè questi tre germi coll'albus di *Gasperini*, con l'altro che *Almquist* isolò da due casi di meningite e secondo il *Kruse* con il liquefaciens II isolata dal *Garten* da un ascesso del sacro, formerebbero un grande gruppo di actinomyces, varietà albus. Del resto il concetto della unicità dell'actinomicosi sostenuto dal *Bostroem* e combattuto dal *Gasperini*, è oggi completamente abbandonato e *Beretsnew* distingue forme di actinomicosi tipiche e forme atipiche con caratteri clinici identici alla prima, differenziabili però etiologicamente ed in questo gruppo oltre le già nominate vanno i casi di *Levy*, il quale isolò in ben 5 volte uno stesso germe affine a quello di *Wolff-Israel* tranne chè obbligatoriamente anaerobio, quei di *Sternberg*, i due di *Silberschmidt* e quelli di *Poncet*, *Dor*, *Sawtschenko*, *Tchte*-

glow. *Affanasiew* nel 1897 isolò un microrganismo, che definì un'actinocladotrix, e che da *Kammer* e *Protopopoff* fu identificato colla cladotrix Macè isolata dalle acque stagnanti e che a sua volta è stata identificata colla Foersteri. Casi di actinomicosi e pseudoactinomicosi polmonari descrivono il *Kinschensky* che trovò una actinomyces che a 35° sviluppava rapidamente e fondeva la gelatina, *Birt* e *Leishmann* che isolarono, descrissero in una pleuropolmonite specifica un actinomyces che l'A. ritiene come una specie a sè acidofila, che non fonde la gelatina, dà una patina corallina, aerobia : anche il *Bucholtz* descrive un caso di pseudoactinomicosi polmonare e pleurica acuta a tipo tubercolare, mentre sinora *Flexner* riporta una forma polmonare cavitaria con peritonite nodulare nonchè una infiltrazione nodulare del polmone da actinomicosi con reperto culturale e sperimentale negativo, *Sabrazès* e *Rivière* una forma di broncopolmonite da actinomicosi identificata coll'albus da *Berestnew*, ed ultimamente il *D'Antona* al Congresso della Società Italiana di chirurgia riferiva pure un caso operato con successo di pseudoactinomicosi polmonare a tipo cavitario dovuta ad un actinomyces virulentissimo a forme ascessuali circoscritte, oltre quella pseudoactinomicosi di *Eppinger* del cervelletto già riferita, e l'altra pure riferita di *Sabrazès* e *Rivière* pure del cervelletto, ne ha una di *Ferre-Faguet* anch'essa del cervello da cui rilevò una streptotrix non patogena; forme cerebrali diffuse a tipo meningitico son descritte pure dall'*Eppinger* e dal *Beretsnew* il quale riporta pure un ascesso sottoperiostale della mascella inferiore dato da una actinomicosi che si sviluppa con patina bianca e che nei tessuti si presentava con tutti i caratteri dell'actinomyces vero (granuli e clave) senza però che l'agente fosse tale, come del resto aveva già controllato in una pleuritite in individuo di 16 anni con febbre remittente serotina, trattato chirurgicamente; *Schule* e *Petruschky* riferiscono anch'essi di un individuo di 56 anni affetto da tumori multipli suppuranti in cui microscopicamente fu dimostrato l'actinomyces, e *Garten* un ascesso da carie del sacro dovuto ad una specie che chiama egli actinomyces liquefaciens, e *Krause* un ascesso della mascella inferiore il cui germe differisce da quello d'*Israel*. A questo punto

a me preme notare come la forma ascessuale del cervello nelle actinomicosi e pseudoactinomicosi umane sia un fatto abbastanza frequente controllato anche dal *Beretsnew*. *Bruns* descrive anche una pseudoactinomicosi della parotide il cui agente sta fra la forma aerobia e l'anaerobia di *Wolff* ed *Israel*. *Flesse* ha una ulcerazione intestinale il cui germe si chiama cladotrix liquefaciens. Altre lesioni chirurgiche con tipo tubercolare riporta *Schurmayer* e *Kruse* e *Pasquale* che riscontrarono forme ascessuali del fegato dovute a germi identificati colla streptotrix crom. di *Gasperini*. Accennerò infine di passaggio all' actinomyces arborescens di *Edington* coltivati dall'epidermide di uno scarlattinoso ed a quello di *Rosembach* che produrrebbe nell'uomo una forma migrante eresipelatoide, eritematosa, nonchè agli actinomyces isolati dal *Thyry* da un' angina e dal *Dubois Saint Severine* in una congiuntivite.

Da questo breve riassunto facilmente ci si convince quanta importanza abbia questo gruppo nella patologia umana, a prescindere dalle lesioni dovute proprio all'actinomyces *Harz* tipico per la cui letteratura veramente immensa rimando al lavoro completo di *Poncet*.

Nella patologia animale io ricordo solo i tipi principali, che son quelli della difterite dei vitelli di *Bang*, l'actinomyces cuniculi di *Georg Schmorl*, la streptotrix di *Silbersmidt*, l' actinomyces lacertae di *Terni*, e il *necrose bacillus*. Vengono in ultimo tutte le forme isolate dall' ambiente, e qui trova posto l'actinomyces di *Gasperini*, l'actinomyces di *Ruiz-Casebò*, la Clad. invulnerabile di *Grand J. Rossi*, la streptotrix albida flava, la carnea, l'aurantiaca, la violacea di *Rossi-Doria*, la cromogena, la ferruginea di *Naunim*, la *Gruber* di Terni, la streptotrix *Macè* in gran parte identificata con germi rilevati dagli animali.

Dato un tal numero di germi, e le qualità biologiche e patogenetiche inerenti a gran parte di essi, il gruppo actinomyces prende oggi nella bacteriologia un'importanza veramente eccezionale ed è da dolersi che lo studio dei più di essi spesso risenta troppo del desiderio di trovar cosa nuova, ed è da augurarsi che si riprenda il lavoro di sintesi già iniziato dal nostro *Gasperini*, in modo comparativo, tenendo conto

delle proprietà di ogni individuo di per sè ed in rapporto agli altri germi dello stesso genere, in guisa che stabilite le parentele e le identità in modo indiscutibile il gruppo abbia finalmente un assetto definitivo.

* * *

Oltre infatti delle questioni d'indole puramente tassinomica e morfologica, cui io ho appena accennato, e che per quanto abbiano fin' ora quasi esclusivamente preoccupati gli studiosi, son ben lungi dall'essere in modo risoluto decise, altre ne presenta questo gruppo sopratutto per quel che riguarda la sua biologia, che ancora attendono la soluzione, e sono queste appunto che toccano più da vicino il patologo per la patogenesi delle affezioni dovute a questi germi.

Siamo infatti in un gruppo in cui a lato di forme nettamente saprofitiche e capaci di viver solo fuori degli organismi viventi, vi hanno forme che vivono e vegetano nell'uomo e negli animali e fra le une e le altre il nesso morfologico è evidente, tanto che si può e si deve assolutamente parlare di vera e propria identità, e dai tipi parassitarii si è giunti fino ai saprofitarii dell'ambiente, ma il cammino inverso ancora non fu fatto e la lacuna che esiste nella patogenesi di questi germi è ben lungi dall'esser colmata.

Il *Gasperini* primo mise avanti e sostenne l'idea dell'identità fra le forme parassitiche e le forme dell'ambiente, e la plurità etiologica dell'actinomicosi sia umana che bovina e trovava che ad ogni tipo parassitario corrispondeva una forma saprofitica: di qui la brillante dottrina di un parassitismo facoltativo, in base a cui le forme innocue tanto comuni dell'ambiente, possono ad un dato momento, per speciali fattori che a noi sfuggono, acquistare proprietà patogene. Così l'actinomyces *Harz*, l'albus, il sulphureus, il luteoroseus dell'actinomicosi bovina furono identificati colla *Foerster*, l'albus, il sulphureus, il luteoroseus dell'ambiente e nell'actinomicosi umana l'albus, l'asteroides ed il carneus affatto identiche alle forme dello stesso nome ricavate dall'ambiente. Il

Rossi Doria e il *Sandoval* proseguirono in questo lavoro di identificazione, a sostegno dell'idea che *Gasperini* aveva accennata fin da quando isolò e descrisse in un sarcoma actinomicotico l'actinomyces albus, identico all'albus da lui isolato dalle acque termali di Rapolano. E questa idea, si noti, non è una semplice ipotesi, ha bensì un argomento in favore nel fatto che gli actinomyces negli animali non raggiungono mai il grado di sviluppo completo, giacchè normalmente non sporifica nè produce gonidi, compiono invece il ciclo vitale completo nella vita saprofitaria. E si comprende come una volta assodato indiscutibilmente il rapporto fra le varie forme parassitarie e le forme dell'ambiente e messi d'accordo nel concetto che la infettività in loro non è che una questione di adattamento, le dottrine etiologiche, patogenetiche e profilattiche verrebbero ad esser di molto modificate. Di qui l'interesse che può offrire ogni tentativo in questo senso, e tal interesse divien tanto maggiore oggi che alcuni germi che conducono vita esclusivamente parassitica vengono staccati dai batteri e riportati nelle streptotrix: la forma bacillare piccola rappresenterebbe in essi esclusivamente la fase parassitica, da cui si risalirebbe alla saprofitaria ramificata streptotricea, con tipi che non differiscono da quelli dell'ambiente, così la tubercolosi risalirebbe ad una streptotrix alba, il bacillo della difterite ad una cromogena citrina (*Casagrandi*), e tale proprietà godrebbe in speciali condizioni di coltura anche il bacillo della morva. E le nostre vedute odierne sul parassitismo troverebbero in questi fatti la conferma in quanto il parassitismo, massime l'obbligato non può costituire una condizione primaria di nutrizione e le forme parassitiche non sono che la degenerazione di forme più alte allo stato libero nell'ambiente. E sopratutto per la tubercolosi la questione è indiscussa: fu *Angelo Petrone* il primo che nel 1884 in un caso di leptomeningiti espresse la veduta che il germe della tubercolosi non rappresenti che uno stadio di sviluppo di un microrganismo più elevato, e tale idea aveva la conferma cogli studi del *Metschnikoff*, del *Fischel*, *Maffucci*, *Coppe Yones*, *Hayo Bruns*, finchè cogli studi sperimentali di *Babè* e *Levaditi*, quei di *Friedrich* e più di recente *Otto*

Schültze e *Lubarsch* si è giunti a riprodurre con le varie tubercolosi la forma raggiata pura.

D'altro canto la letteratura sulla patogenicità degli actinomyces si è fatta addirittura immensa e son forme mediche, forme chirurgiche, quasi sempre gravissime, che questi germi producono, e nell'uomo e negli animali, quindi vieppiù sentito il bisogno di studio accurato non solo delle forme ricavate da processi morbosi, ma eziandio delle forme dell'ambiente, per vedere se posson divenire parassitiche e se nelle condizioni di vita paratrofica possono assumere un aspetto che ricordi quello di altri germi, noti per altri caratteri sott'altra denominazione.

Come è facile vedere da quanto siamo andati esponendo, le questioni sul genere actinomyces sono oltremodo numerose e complesse, ed io ho creduto bene di riassumerle per quanto riconosco, in modo imperfetto, giacchè son talmente sparse e frazionate che solo chi da lungo tempo si occupa dell'argomento ne è padrone: oltre di che esse costituiscono, quasi direi, le premesse e la linea di indagine per ogni osservatore che si accinga allo studio di alcuno di questi germi, e sarà indagine controllo per quel che riguarda le idee già acquisite in proposito, indagine nuova per metodi nuovi che sono oggi a nostra portata.

E tale è l'obbietto che io mi son prefisso esperimentando germi in parte presi dalla vita saprofitaria nell'ambiente, in parte ridotti a vita saprofitaria ma un tempo dotati di potere patogeno: sono questi un actinomyces *Zopfi*, un actinomyces albus II, l'actinomyces albus *Beretsnew*, l'actinomyces madurae, un actinomyces *Queensland.*

Morfologia e biologia.

Actinomyces Zopfi. — Con questo nome venne designato dal *Casagrandi* un actinomyces isolato dall'acqua marcia, che si riportava per i caratteri morfologici e culturali a una forma batterica nota da tempo, per quanto sommariamente descritta, il bact. *Zopfi*, quando venga coltivato su blocchetti di caolino, imbevuto di soluzioni minerali. La cultura originale di cui mi servii per tutte le ricerche ulteriori era su agar

a becco di clarinetto; presentava una patina diffusa, tutto il substrato risultante dalla confluenza di colonie staccate, nucleate a bordi areolati, a superficie superiore leggermente convessa con un punto centrale più rilevato, e superficie inferiore pianeggiante con piumosità appena appariscenti infossantisi nel substrato di nutrizione.

Da questa cultura vennero fatti passaggi in gelatina, in agar, su patate per strisciamento e in brodo e così rilevammo i caratteri culturali in comuni substrati sia da passaggi recenti che da passaggi vecchi, nonchè i caratteri morfologici. Si fecero poi innesti in terreni speciali da servire allo studio delle principali proprietà biologiche, pigmenti, enzimi, ecc., in amido di riso per la ricerca dell'enzima diastasico, in brodo saccarosato per quello inversivo, in brodo coll'aggiunta dell'amigdalina per l'emulsivo, in latte per il coagulante.

Caratteri microscopici. — Colorando colla fucsina preparati presi da culture giovani in brodo si vedono filamenti oidici di cui la maggioranza si colora omogeneamente: qua e là qualcuno si slarga; presenta un contenuto che si colora in rosa con tratti rosso-intensi; se alcuni di questi tratti si seguono l'un l'altro, il filamento ha l'aspetto di due o tre clostridii riuniti per le loro estremità. L'estremo libero dei filamenti ha le stesse dimensioni in genere del rimanente dell'ifo, solo qualche volta presentasi alquanto più inspessito senza che per questo ricordi una formazione di clava. Colorando col bleu di metilene i filamenti appaiono molto sottili e nella continuità dei filamenti più grossi si notano spazî chiari come se fossero vacuolizzati.

Su *patata* presenta filamenti corti, flessuosi, uniformemente colorati, nel cui contenuto si notano rari punti più intensamente colorati (quasi mai): alcuni filamenti staccati si presentano costituiti da una serie di granuli sferici che esordiscono dall'estremo del filamento medesimo.

Caratteri culturali. — In *gelatina*, per infissione, si ha sviluppo rachidico solo lungo l'infissione e nei primi millimetri della stessa, sotto forma di fini granuli sferici in cui si distingueva a mala pena un'areolatura periferica. Alcuni di questi piccoli granuli si possono sviluppare anche attorno al punto d'innesto nella superficie del cilindro della gelatina.

In *agar* solidificato a becco di flauto, si ha sviluppo, per le cui particolarità rimando alla descrizione della cultura originale.

Su *patata* si ha sviluppo di una patina mammellonata, bitorzoluta, giallo-sporca, i cui mammelloni si presentano alla periferia cosparsi di una polvere bianca finissima, nella parte alta dello strisciamento, mentre il centro assume un aspetto grigio cinereo. Si noti che la sporificazione avviene nella parte più alta e secca delle patate. Dà odore di muffa.

In *brodo* (cultura giovane), si ha sviluppo senza intorbidamento del liquido di nutrizione, solo al fondo del recipiente sotto forma di colo-

niette piccole rotondeggianti, biancastre, a bordi finamente areolati, dal cui insieme il deposito assume l'aspetto di una massa granulosa a grani distaccati.

In cultura di due mesi lo sviluppo non progredisce ulteriormente: agitando il tubo le masse non rimangono adese, ma si separano l'una dall'altra. Soltanto nelle colture in grandi masse di liquido le colonie divengono più grandi di un acino di miglio, potendo raggiungere anche le dimensioni di una lenticchia. In queste colonie già ad occhio nudo è possibile distinguere una parte centrale da cui emanano una serie di raggi a guisa di ruota che sono divisi alla periferia in una serie di finissime barbule tutte della stessa lunghezza. La parte della colonia che non è adesa alla superficie del recipiente per questi rami e queste barbule assume una forma emisferica ed ha l'aspetto di un piumino.

Nelle culture molto vecchie il terreno assume un colorito giallo paglierino.

L'*enzima coagulante* manca, giacchè mentre il latte non è coagulato al 4° giorno, al 14° giorno è coagulato, ma la reazione acida denota presenza di acido lattico.

Enzima inversivo. — Reazione positiva dopo 4 giorni, negativa dopo 14.

Enzima diastasico. — Ben manifesto dopo 4-14 giorni.

Enzima emulsivo. — Presente dopo 14 giorni.

Actinomyces albus (*Beretsnew*). — Quest' actinomyces fu coltivato dai prodotti patologici provenienti dalla sezione di un' inferma affetta da actinomicosi polmonare con tipo cavitario ed infiltrante, nonchè da focolai multipli al cervello ed alla cute della stessa natura. La cultura originale proviene dal laboratorio di *Kral*, era in agar-agar consolidato a becco di flauto e presentava una patina diffusa sul substrato di nutrizione, membranacea, umida, bianco-sporca, a contorni lobati, a superficie anfrattuosa continua.

Caratteri microscopici. — Nelle culture giovani in brodo si hanno filamenti molto grossi che colorati colla fucsina lasciano vedere lunghi tratti finissimamente granulosi appena colorati in rosa, in questi tratti si notano dei cumuli irregolari disposti trasversalmente o longitudinalmente: alcune ramificazioni laterali o terminali si presentano nettamente a forma ovoide con la parte terminale più colorata. Questi filamenti ricordano in tutto e per tutto la forma di clave. In alcuni filamenti si notano degli spazî chiari rotondi che ricordano i vacuoli delle batteriacee. Colorati col bleu di metilene si mette in evidenza la frammentazione del filamento streptotriceo.

Nelle patate sono evidenti le forme gonidiacee mentre si nota una uniformità nel contenuto micelico.

In *gelatina* a piatto presenta colonie grandi quanto una capocchia di spillo, perfettamente rotonde, di color giallo sporco con una parte

centrale più rilevata, i bordi più sottili guardati per trasparenza mostrano una finissima areolatura; anche queste colonie sono immerse in un alone di fluidificazione. A lungo andare la colonia si solleva sul substrato di nutrizione colla sua parte periferica, mentre al centro si infossa in guisa da assumere l'aspetto di una ciambella; solo in qualcuna dalla zolla centrale si erge un piccolo mammellone il quale raggiunge il livello libero della colonia, sicchè questa assume l'aspetto di una ciambella mammellonata, i bordi però rimangono sempre infossati nella gelatina e solo in qualcuna si accartocciano al disotto della colonia. La parte della colonia costituente la ciambella ed il mammellone in contatto coll'ambiente esterno si consparge di una fine peluria bianca: microscopicamente le colonie infossate nella gelatina appaiono costituite da un centro scuro circondato da una zona chiara e questa a sua volta da un cerchio scuro, viene quindi l'alone periferico sottile, trasparente finamente reticolato il quale è perfettamente delimitato dall'alone di fluidificazione. Nel complesso la colonia presenta un colore giallo-bruno ed un aspetto granulo-filamentoso. Le colonie a ciambella si mostrano costituite da un alone periferico trasparentissimo reticolato, cui succede un alone giallastro sul quale sembra come sovrapposto un grosso e spesso anello nero amorfo da cui partono, tanto verso l'esterno quanto verso l'interno, ramificazioni in modo da ricordare perfettamente i bordi delle colonie delle muffe osservate in liquidi coi quali non vengono in contatto. Intorno a questo un alone giallognolo, salvo in quelle di apparenza microscopica mammellonata, in cui si nota un punto centrale scuro costituito da un evidente intreccio di filamenti micelici.

Nelle infissioni in gelatina si ha sviluppo lungo il tramite d'infissione sotto forma di un nastrino granuloso da cui emanano una serie di finissime barboline le quali son giustapposte e costituiscono attorno a ciascun granulo una specie di areola trasparente: nell'insieme loro le barboline non costituiscono una massa continua nel tragitto dell'infissione ma son divise in lobi e zolle. In superficie sviluppo di una patina bianco-sporca, spessa, continua, secca, a bordi leggermente ondulati e netti, del diametro di circa $^1/_2$ cm., infossata nel terreno di nutrizione.

In *agar* solidificato a becco di flauto, la patina costituisce in breve uno strato patinoso omogeneo diffuso fino alle pareti del tubo, lasciando vedere solo nelle parti alte qualche volta essere il resultato della fusione di colonie a bordi finissimamente areolate fuse insieme. In alcuni punti solo la patina si solleva e si accartoccia.

Quando le culture son molto vecchie la superficie della patina si consparge di una polvere bianco-lattea, per lo più diffusa a tutta la patina stessa seguendone le anfrattuosità.

In *patate* sviluppo rigoglioso su tutta la superficie del substrato sotto forma di una patina secca diffusa accartocciata, consparsa *in toto* da una polvere bianca giallastra con tendenza al verdognolo.

In *brodo* nelle culture recenti si ha sviluppo senza intorbidamento del substrato di nutrizione in superficie ed al fondo. In superficie sulle pareti del recipiente o galleggianti nel mezzo del menisco, frammenti bianco-sporchi a bordi lobati, rotondeggianti e confluenti, emananti dalla superficie inferiore fini filamenti che danno al frammento l'aspetto di un piumacciuolo. La superficie superiore invece si accartoccia e presenta come delle evidenti nervature consparse qua e là di una finissima polvere biancastra.

Nelle culture in grandi masse di liquido, in corrispondenza del punto in cui il liquido lambisce le pareti del recipiente la patina assume un aspetto farinoso, come consparsa d'una finissima polvere di colorito nettamente bianco: nello stesso tempo la patina diviene cotennosa e inframmentabile. A lungo andare si ha uno sviluppo anche al fondo del recipiente che diviene sempre più rigoglioso sotto forma di masse piumose quali più grandi, quali più piccole, che confluendo costituiscono un unico insieme quasi fossero tenute adese da filamenti. Nelle culture in grandi quantità di liquido si forma così un deposito abbondantissimo che costituisce un'unica massa di materiale fioccosa che non si frammenta se non dopo un adeguato sbattimento.

Nelle culture molto vecchie il brodo diviene giallo-paglierino ma più carico che nelle altre.

L'*enzima coagulante* non è assodato dopo 4 giorni; dopo 14 giorni il latte coagula ma in prosieguo il coagulo si ridiscioglie completamente e si ha un liquido di colorito giallognolo con reazione alcalina.

L'*enzima inversivo* esiste in traccie dopo 4 e dopo 14 giorni, con una reazione alcalina.

L'*enzima diastasico* è abbondante dopo 4 e dopo 14 giorni; dopo 4 giorni lo sviluppo è appena visibile, laddove al 14° giorno si ha sviluppo di una patina verdognola e soluzione dal mezzo di nutrizione.

L'*enzima emulsivo* manca.

Actinomyces albus II. — Isolato dall'acqua Marcia nell'Istituto d'Igiene di Roma. La cultura originale era in agar-agar consolidato al becco di flauto, presentava una patina diffusa su tutto il substrato di nutrizione, colorito bianco-giallastro, secca, accartocciata, specialmente nella parte inferiore con protuberanze cupuliformi, sparse qua e là sul resto della patina, di consistenza membranacea.

Caratteri microscopici. — L'aspetto è in tutto simile alla *Beretsnew* sia nei preparati rilevati dal brodo sia dalle patate: dal brodo però i filamenti sono più grossi; non sono uniformemente colorabili ed hanno spessore vario: i diametri maggiori sono in corrispondenza dei tratti più chiari. L'estremo dei filamenti si presenta colorato a tratti regolari, di lunghezza varia, sicchè questi estremi appaiono come nettamente frammentati: però fra un tratto e l'altro la discontinuità è solo apparente ed è evidente la riunione per tratti scolorati. Questo

aspetto ad articoli è evidentissimo nei preparati col bleu di metilene tanto che si direbbe ogni filamento risultare dalla riunione seriale di una serie di bacilli (false forme streptobacillari).

In *gelatina*, a piatto, lo sviluppo avviene da 15^h–18^h nel termine di due o tre giorni, con massimo di sviluppo dopo 8, a colonie grandi quanto una capocchia di spillo, bianco-sporche, rotonde, consistenti, non frammentabili, capsulate col centro un po' più chiaro, coi bordi finamente areolati, immersi in un alone di fluidificazione; anche quando la gelatina è completamente fusa in essa le colonie non si disgregano. Col microscopio appaiono di un color giallo-sporco e presentano uno o due aloni concentrici di cui l' interno è più scuro e più spesso; attorno all' alone esterno si trovano i bordi della colonia sottili e trasparenti in cui è visibile una specie di reticolo che si irradia nell' alone di fluidificazione. Il complesso della colonia ha un aspetto reticolato cespuglioso.

Per infissione lo sviluppo è simile a quello della *Beretsnew* solo che le barboline che si dipartono dai granuli sono in paragone più grossolane e si immettono lateralmente nella gelatina sfibrandosi lievemente. In superficie, rigoglioso sviluppo di una patina molto spessa, bianca, che occupa gran parte della superficie dei cilindri di gelatina, a superficie leggermente ondulata, con bordi finissimamente areolati ed una linea di demarcazione netta nel punto in cui si dipartono le fine barboline che costituiscono l' areola. La patina è infossata nella gelatina che al disotto di essa è fluidificata. La superficie inferiore della patina è rivestita di una finissima peluria bianca, appare quindi come vellutata.

In *patate* dà patina polverosa bianca la quale presentasi nella parte più spessa del substrato di un colorito verdastro, tanto da ricordare una patina di ifomiceti sporificanti. La cultura emana un chiaro odore di muffa.

Su *agar* si ha sviluppo di una patina continua bianco-sporca, con fine e numerose rilevatezze puntiformi a bordi irregolarmente lobati pianeggianti da cui si dipartono colonie grandi quanto una capocchia di spillo biancastre, a centro rilevato, a bordi sfumati. A lungo andare le colonie si fondono costituendo una patina diffusa bianco-sporca che raggiunge le pareti del vetro e che è nettamente accartocciata specialmente nella parte più bassa. Nelle vecchie culture appare consparsa di una polvere bianco-lattea che segue le anfrattuosità della patina a volte diffusa a volte limitata a qualche punto ma non mai così compatta come nella *Beretsnew*. In quelle culture nelle quali non si ottenne una patina diffusa, ma lo sviluppo di colonie staccate, sono i bordi della medesima i primi a presentare un aspetto polveroso biancastro, e poi la parte centrale della colonia, di guisa che questa assume l'aspetto di una mammella. Quando due o più colonie sono fuse insieme si hanno allora degli eleganti aspetti di cifra ad 8, di nastrini flessuosi ad estremi arrotondati, più o meno punteggiati.

In *brodo*, nei primi periodi si ha sviluppo senza intorbidamento del liquido di nutrizione: in superficie solo attorno le pareti del tubo, sotto forma di una coroncina di coloniette cerulee più piccole di un capo di spillo a margini sottili sfumati: sviluppo al fondo copioso sotto forma di lamine biancastre e di cumuli cespugliosi costituiti dalla riunione di colonie rotonde bianco-sporche, a nucleo più spesso e bordi finamente ramosi.

Coll' andare del tempo il cercine superficiale si trasforma in una patina continua costitnita dalla riunione di una serie di zolle di varia grandezza bianco-sporche a superficie liscia, senza caratteri speciali. Persiste lo sviluppo nel fondo del recipiente, non progredisce però parallelamente a quello che avviene in superficie. Soltanto coltivando il germe in una grande massa di liquido lo sviluppo in profondità diviene rigogliosissimo sotto forma di una massa fiocconosa identica a quella della alba di *Beretsnew*; nello stesso tempo il cercine sviluppatosi in superficie si cosparge di una fine polvere biancastra, la quale non è così compatta come nella *Beretsnew*.

Nelle culture molto vecchie si ha colore giallo-paglierino molto carico come nella *Beretsnew*.

L' *enzima coagulante* non si constata in 4ª giornata per quanto il latte assuma un colorito bianco sporco: in 16ª giornata si ha coagulazione completa, senonchè in prosieguo il coagulo torna a sciogliersi nuovamente, dando luogo ad un liquido identicamente alla *Beretsnew* ma più pallido, con reazione alcalina.

L' *enzima inversivo* è abbastanza manifesto in 4ª giornata, se ne hanno solo traccia in 16ª con reazione alcalina.

L' *enzima diastasico* è oltremodo evidente in 16ª giornata e l' amido è completamente disciolto.

L' *enzima emulsivo* manca.

Actinomyces Queensland. — Così detto dal luogo di provenienza: la cultura faceva parte della collezione del R. Istituto d' Igiene di Roma, solo posso dire in proposito che questo germe fu isolato da una malattia cutanea, ma circa i caratteri clinici e le manifestazioni di questa non ho alcuna notizia.

La *cultura originale* era in agar-agar a becco di flauto ove si aveva sviluppo di colonie staccate molto limitate. Le colonie crescono in spessore sotto forma di filamenti membranacei a bordi lobati, a superficie dall' aspetto di una carta geografica in rilievo generale. Si nota un punto centrale da cui emanano come delle travature che si perdono nei bordi a loro volta più o meno rilevati: sviluppo anche nello spessore del substrato sotto forma di membrane pianeggianti che costituiscono come un sottosuolo alla colonia medesima.

Caratteri microscopici. — Nel *brodo*, da culture giovani, si han filamenti uniformemente colorati dalla fucsina: in qualche estremo si nota

uno spessore maggiore, non si può però parlare di clave, senonchè la tendenza alla forma olivare allungata è evidente.

In *patate* si han forme corte, curve; ai poli solamente alcune presentano punti scuri in numero di uno o due, anche si notano qua e là nel campo microscopico delle forme rotondo della grandèzza di un comune stafilococco aureo, che probabilmente sono forme gonidiacee rese libere dagli estremi micelici ove si vedono riunite a catena.

In *gelatina* non si è avuto sviluppo.

In *patata* si ha una patina frammentata, bitorzoluta, zollosa, giallo-sporca la quale nella parte alta del terreno si presenta a zolle piane, consparse di una fine peluria bianca, la quale però è meno marcata alla periferia delle zolle e più nel centro; nel punto di contatto tra la parte sporificata e la non sporificata, la peluria assume un colorito aureo diffuso. La cultura dà odore aromatico.

In *agar-agar* consolidato a becco di flauto, le singole colonie dell'aspetto già descritto nella cultura originale si ingrandiscono, il nucleo appare più evidente e più grande ed attorno si forma un alone perfettamente rotondo membranaceo, il quale qua e là si infossa nel substrato di nutrizione per cui si ha l'aspetto di tegola alcune volte, altre volte come di cappello da prete.

In *brodo*, lo sviluppo è identico alla *Zopfi*. Nelle culture molto vecchie si ha un colore giallo-paglierino molto pallido.

L'*enzima coagulante* comincia ad essere manifesto già in 4ª giornata, in cui il latte si presenta più denso, in 16ª giornata la coagulazione è completa; in prosieguo il coagulo torna a disciogliersi, a reazione amfotrea.

L'*enzima diastasico* manca in 4ª giornata, in 16ª, in cui si ha sviluppo di una patina bruna, la reazione dello zucchero è molto evidente.

L'*enzima inversivo* è molto evidente in 4ª giornata, se ne ha traccie in 16ª con reazioni alcaline.

L'*enzima emulsivo* manca.

Streptotrix Madurae. — La cultura originale proveniva dal laboratorio di Kral. Era in agar-agar consolidato a becco di flauto: presentava piccole colonie staccate, bianco-sporche, rotonde, a bordi regolari, superficie superiore cupuliforme, con centro leggermente infossato, colla superficie inferiore che si addentrava nel substrato di nutrizione, emisferica, finissimamente areolata.

Caratteri microscopici. — Nelle *culture in brodo* giovani, colla fucsina si vedono filamenti sottili, la maggior parte dei quali si colorano uniformemente: qua e là però si notano tratti più chiari, nessun accenno di clave. Col bleu di metilene appare una colorazione discontinua in tutti i filamenti ed i tratti colorati e scolorati sono identici per spessore e dimensioni. Nelle culture in patate si han filamenti tutti frammentati alcuni uniformemente colorabili, altri no: in alcuni di questi ultimi si

notano dei tratti susseguentisi, più intensamente colorati, di guisa che hanno l'aspetto di forme articolate: in molte osservazioni non si è potuto mai riscontrare alcuna forma gonidica: solo in una cultura di 2 mesi e $^1/_2$, proveniente da numerosi passaggi della cultura originale potei osservarne.

In *gelatina* non si riesce ad avere sviluppo.

In *patate* si ha sviluppo appena visibile anche dopo molti mesi in qualche punto dello strisciamento, cioè si nota lo sviluppo di una patina sottile, umidiccia, che a lungo andare si inspessisce in qualche punto, mostrandosi quivi alquanto più rilevata e questi punti si delimitano anche alla periferia presentando dei bordi ondulati sinuosi. Tali zolle hanno un aspetto bianco-sporco ed assumono, invecchiando, il colorito bruno del substrato di nutrizione.

In *agar-agar* lo sviluppo è lentissimo e per i suoi caratteri non differisce da quelli della cultura madre.

In *brodo* si ha sviluppo senza intorbidamento del liquido di nutrizione, esclusivamente al fondo del recipiente, sotto forma di sferette nucleate a bordi finissimamente piumosi.

Invecchiando, le sferette nucleate del fondo rimangono generalmente più piccole di una capocchia di spillo e si mostrano attaccate le une alle altre di modo che anche, agitando il tubo, l'intiero deposito si muove sotto forma di una massa granulo-fioccosa senza che da essa si distacchi una minima particella di materiale. Solo nelle grandi masse di liquido si notano delle colonie distaccate, quali grandi quanto un capo di spillo, quali quanto un grano di miglio: in genere però anche in queste culture varie colonie per la maggior parte rimangono riunite a gruppi più o meno numerosi per cui agitando il liquido si sollevano sotto forma di masse a molti nuclei, a superficie elegantemente areolata in modo da ricordar le colonie a piumino di altre *streptotrix* (*Zopfi*).

Nelle culture molto vecchie, in brodo, il substrato acquista un colore giallo-paglierino molto pallido.

Enzima coagulante. — In 4ª giornata non si ha coagulo, in 16ª il coagulo è completamente formato e torna a disciogliersi lasciando un liquido in parte torbido, a reazione amfotera.

Enzima diastasico. — In 4ª giornata si ha una patina bianca discontinua, la reazione è positiva, si accentua in 16ª giornata, alla qual'epoca la patina è carnicina.

Enzima inversivo. — Solo traccia in 4ª giornata, in 20ª giornata non è apprezzabile; la reazione è alcalina.

* * *

Tutte e cinque queste specie esposte al calore umido di 100°, non resistono più di 10'', a calore secco le culture si sterilizzano in 2' ad 80°,

in 10'' a 100° le bacchette di vetro consparse di germi, non si hanno differenze fra le forme sporigene e le forme vegetative.

Ho anche seguito a lungo le culture in goccia pendente; ho veduto che crescono sempre lentamente, e che dopo breve tempo lo sviluppo si arresta; solo la *Zopfi* cresce di più: nessuna sporifica forse per insufficienza di aereazione. Non si svilupparono mai in condizioni di anaerobiosi.

* * *

Lo studio dei caratteri morfologici e delle proprietà secretive, ci fa rilevare in alcuni di questi germi grandi somiglianze fra loro, in guisa da permetterci di ravvicinarli, mentre altri morfologicamente affini, ecco che li vediamo comportarsi differentemente riguardo le proprietà secretive; di qui la necessità oggi di procedere nuovamente in questo genere ad un lavoro di identificazione con criterî più esatti e più razionali che non si sia fatto in passato; chè se, per esempio, noi avessimo presi come base di loro classifica l'assenza di pigmenti, l'aspetto grossolano delle culture, la vita esclusivamente aerobica, come fu fatto per molti actinomyces, saremmo stati tentati di farne un gruppo unico, che avremmo ravvicinato all'albus di *Gasperini.*

Gli unici invece che conservano una quasi identità costante per rispetto alla morfologia ed agli enzimi da meritare di essere accomunati in unico tipo, sono l'actinomyces albus di *Beretsnew* e quello albus II dell'Istituto, patogeno l'uno, saprofitico l'altro: mentre l'actinomyces *Zopfi*, l'actinomyces *Queensland*, che morfologicamente mostravano delle affinità, si differenziano grandemente negli enzimi, e l'actinomyces Madurae, che osservato in brodo poteva in certo qual modo ricordare il modo di sviluppo dell'actinomyces *Zopfi*, si differenzia grandemente per la lentezza dello sviluppo, il suo modo di comportarsi in gelatina, i caratteri dei suoi enzimi. E i due actinomyces albus da noi studiati hanno a loro volta molti dei caratteri dell'albus del *Gasperini* e credo che forse non ne rappresentino altro che delle varietà, per il rapido formarsi di filamenti aerei, lo sviluppo precoce e rigoglioso,

il colore più costante delle patine, l'odore caratteristico di muffa.

Le condizioni esclusivamente aereobiotiche dei germi da noi presi in esame, ne attestano oramai del loro stato saprofitico anche per quelli provenienti da processi patologici, giacchè è fatto assodato che il potere patogeno sperimentale nella classe degli actinomyces è generalmente in ragione inversa dell'affinità per l'ossigeno: la sola *Beretsnew* che pure, diede nell'uomo fatti di tanta gravità, ne va eccettuata, fin dalle culture originali, mostrò sempre poco adattamento all'anaereobiosi: e questa condizione naturalmente mi metteva in condizioni di esperimento favorevoli.

Io voglio ora ritornare su alcune proprietà morfologiche e biologiche notate; e anzitutto sulla molteplicità degli enzimi che questi germi posseggono, specie il diastasico e l'inversivo poco comuni nelle bacteriacee. Le colonie stesse non sono frammentabili, aderiscono fortemente al terreno di nutrizione, crescono in brodo senza intorbidarlo, a patine o colonie staccate; abbiamo insomma caratteri tali che l'affinità di questi germi cogli ifomiceti è fuori di dubbio: s'aggiunga a queste una struttura loro costantemente ramosa, cespugliosa. Osservandole al primo inizio trovai costante in ognuna il tipo di sviluppo con filamenti che si staccavano a raggio da un nucleo centrale, tanto da ricordare la disposizione tipica nei tessuti, e questo fatto trovo controllato anche dal *Polverini* per l' actinomyces Madurae.

Nei micelii poi due fatti meritano d'essere ricordati: la forma articolata delle culture in brodo, e le forme gonidiacee delle culture in terreni solidi. Alla forma articolata che si mette bene in evidenza oltrechè col *Gramm*, anche con i comuni colori di carbol-fucsina e bleu di metilene il *Grimm* diede il valore di fatti involutivi; si vedeva il filamento micelico come diviso in tanti metameri per lo più uniformi, intensamente colorati, tenuti insieme da metameri alternanti di spessore vario, colorati meno intensamente, con proprietà tintoriali identiche alla parte più periferica del micelio, cioè alla membrana, come se nella differenziazione avvenuta pro-

prio nel citoplasma, i metameri meno colorati avessero assunto proprietà di reazione uguali a quelle della cosidetta membrana. A questi metameri più intensamente colorati, corrispondono nell'osservazione a fresco, tratti che rifrangono più intensamente la luce; e un tal fatto è frequentissimo sopratutto nelle culture giovani vitalissime, e s'inizia agli estremi mentre il filamento micelico corrispondente prende un volume maggiore, laddove in queste stesse culture, invecchiando, un tale tipo si perde od è appena appena accennato: sempre poi è preceduto da una differenziazione in seno del protoplasma di forme granulari di varia grandezza, capaci d'addensarsi in accumuli, che si differenziano per l'affinità maggiore ai colori. Tutti questi fatti mi fanno dubitare molto che si tratti d'un fenomeno involutivo e propendere per l'ipotesi che questa differenziazione abbia un significato vitale quale fu interpretato dal *Gasperini* per la conservazione e la riproduzione della specie: d'altra parte poi queste forme articolate io non le ho mai trovate nelle culture sporigene. Ed io credo quindi con *Mac-Faydeau* che qui bisogna distinguere molto bene fra la frammentazione degenerativa e la segmentazione normale; nella prima infatti, che si riscontra a preferenza nelle culture vecchissime, i filamenti assumono male i colori, non uniformemente, alcuni diffusamente vacuolizzati, altri son come rigonfi, la membrana non si distingue più dal protoplasma micelico, e si vedono spezzettati in tanti frammenti di lunghezza varia, fino alla forma bacillare, senza una predilezione di posto, lungo tutto l'asse del micelio, nella medietà, agli estremi; e son queste le culture che facilmente falliscono nei tentativi d'innesto, e nulla si osserva di quanto ho descritto avanti, nè differenziazioni di granuli fortemente rifrangenti, nè formazione di metameri.

Pur tuttavia anche annettendo ad un tal fatto un significato altamente vitale, siamo ben lungi dall'affermare una sporificazione per spore endogene, non avendo mai potuto assistere ad una fase più avanzata.

Il vero tipo di sporificazione è per artrospore; son corpiccioli rotondi (gonidi) disposti a serie all'estremo dei fila-

menti. La loro formazione ho trovato che è in rapporto colla maggiore o minor quantità d'ossigeno: l'estremo micelico si ingrossa, il protoplasma si fa granuloso, ed in ultimo contemporaneamente al formarsi di corpicciuoli sferici rifrangenti ha luogo la settazione per guisa che si ha una serie di corpicciuoli, ognuno avvolto da una membrana propria che che è la membrana del micelio, per la quale aderisce ad un corpicciuolo analogo che lo precede e lo segue. Nulla vi è quindi che neanche lontanamente ricordi il tubulo germinale, nè la scissura propria di altri esseri superiori come avrebbero voluto vedere alcuni (*Rossi Doria*, *Sandoval*); tutto si riduce ad una vera segmentazione acrogena, preceduta da mutamenti sostanziali nella composizione e struttura morfologica del protoplasma. La sporificazione si studia bene nella cultura su patate. Qui appunto colla fucsina le spore appaiono come corpi sferici a contenuto colorato in rosa carico e con una zona periferica bruna: è discutibile se attorno a questa zona periferica bruna si trovi un tratto più pallido appena colorabile.

Trattando le spore con mordenti acidi e poi colorando col bleu di metilene, la massa centrale rimane colorata in bleu carico e la periferia in bleu pallidissimo. Gli ammassi di spore così trattate appaiono come cumuli di stafilococchi. A fresco gli ammassi di spore si disgregano e si mostrano dotati di un vivissimo movimento danzante così vivace, da ricordare un vero movimento oscillatorio. Esse appaiono come masse sferiche rifrangenti circondate da un alone chiaro visibilissimo. Le spore riunite assieme in catene od ammassi presentano questo tratto chiaro anche nei punti in cui stanno riunite; la maggioranza delle forme non mostra un contenuto differenziato, però in qualcuna fochettando si nota come un punto inspessito, qualche volta centrale, talora periferico. In qualche altra spora si nota nel centro una linea trasversale più chiara e se due spore son riunite insieme si ha l'illusione di trovarsi di fronte al noto aspetto di sarcina. Osservando in glicerina diluita, diminuisce la loro rifrangenza, diventano meno visibili i particolari del contenuto e meno evidente il movi-

mento oscillatorio; rimane però sempre ben visibile il cerchio chiaro periferico.

Noi dobbiamo ben distinguere fra queste forme gonidiacee e le forme coccacee bacillari. In *Bostroem* ciò è poco chiaro; egli le fa provenire dall'ulteriore scissione dei metameri di segmentazione dei filamenti e dà loro una funzione vitale nè più nè meno di spore che indugia a classificare fra le endo- e le artrospore, confondendole evidentemente colle forme gonidiacee. Il *Rossi Doria* ed il *Gasperini* indagarono la genesi di queste microforme e conclusero col ritenerle siccome la espressione ultima dell'involuzione del germe, negando loro qualunque proprietà di riproduzione e di conservazione; ed in realtà dall'osservazione delle mie culture io di questo ho potuto convincermi, essendochè si trovano quasi esclusivamente nelle culture molto vecchie, che neanche si prestano più all'attecchimento ed il loro numero cresce in ragione dell'età, e quanto più sono abbassate le proprietà vitali, laddove se avessero un significato vitalistico, data la loro abbondanza, lo sviluppo dovrebbe essere più che rigoglioso.

In quanto alle clave, che *Beretsnew*, ed altri con lui, trovano anche nei terreni di cultura in tutto simili a quelle che si osservano nei granuli, io confesso che non ne ho mai trovate: ho trovato rigonfiamenti clavati all'estremo dei fili, ma ne trovai anche proprio lungo il decorso del filo medesimo, come vere e proprie espansioni ovalari di questo, caratterizzate sia le une come le altre perchè splendenti, e perchè fissano meglio i colori; ma per volume e caratteri istologici questi rigonfiamenti clavati non han nulla di comune colle clave dei granuli; il *Gasperini* che osservò pure simili formazioni le interpretò come tratti sporigeni anormali, simili alle ife torulose dell'Achorion, soliti a rinvenirsi in condizioni anormali di sviluppo e nelle vecchie culture.

Io, che, come già dissi, ebbi pure a riscontrarne, le trovai solo eccezionalmente in alcune culture in brodo giovani, vitali, e pur essendo concorde nel riferirle ad un mutamento proprio della parte micelica protoplasmatica, non saprei d'altra parte riconoscerne con sicurezza il significato,

pur tenendo conto di affinità morfologiche indubbie colle ife torulose dell' Achorion.

Oltre delle colorazioni ordinarie e della *Gram*, cui tutte e 5 le streptotrix si mostrarono positive, io volli sperimentare anche il metodo di *Ziehl-Neelsen*. Era proprio di recente uscito un lavoro *Ernst Fuchs* sulle proprietà tintoriali delle streptotrix in rapporto ai metodi usati pel bacillo tubercolare, inteso a generalizzare i caratteri tintorî speciali di questo germe a tutto il gruppo: e si concludeva per una reazione specifica in più, che provava la parentela esistente fra germí. Fra una conclusione così assoluta e lo svolgimento del lavoro però se non c'è contradizione aperta, bisogna pur dire che il nesso logico è talmente lasso che la deduzione al lettore può sembrare un po' aprioristica. Egli si è giovato di varii metodi, e non tutti sono riusciti positivi, anzi si può dire che poche son le forme che reagiscono allo stesso metodo, e le varie reazioni tintoriali non si svolgono mai in modo pieno e netto, che in casi eccezionali, tanto che non è fuori di posto il dubbio che l'A. abbia basato le sue conclusioni su fatti accidentali, anzichè su fatti d'indole generale.

Per esempio l'actinomyces *Beretsnew* fra gli altri, per parlare di un germe da me adoprato è stato sempre negativo alla colorazione di *Ziehl-Neelsen*, solo positivo al metodo di *Müller*; per il Madura poi si trova scritto che appena appena presenta accennato il colore rosa: ora può dirsi questa una reazione positiva? E non è detto con precisione quanti esperimenti di tinzione venissero fatti per ogni metodo, per quanto ciò fosse stato interessante per eliminare il dubbio di una tecnica difettosa.

Io per mio conto esperimentai sui 5 actinomyces il metodo di *Ziehl-Neelsen* tipico e costantemente ne ebbi esito negativo; si noti che mai in queste prove furon fatte manipolazioni precedenti con alcool od altre sostanze cui si potesse imputare un' azione estrattiva sugli acidi grassi speciali o sulla sostanza qualsiasi dello strato gelatinoso della membrana cui sarebbe dovuto il comportamento speciale alla colorazione; io usai inoltre il metodo di *Beretsnew*, vale a dire decolorazione

con H_2SO_4 al 5 % senza consecutivo lavaggio in alcool, usai il metodo di *Ziehl-Neelsen* modificato dal *Rabè*, consistente in una diluizione accentuata dell'acido, eppure il resultato fu sempre negativo.

Con questo io non voglio negare che alcuni actinomyces non si comportino differentemente, però intendo affermare che ciò è ben lungi dal costituire una regola, ed il *Neukirch*, è anche di questo parere. Così *Nicolle* potè colorare la lepra, *Beretsnew* l'actinomyces farcinicus di *Eppinger*, di *Sabrazés* e *Rivière*, *Birt* e *Leishmann* la loro streptotrix, e l'actinomyces albus stesso di *Beretsnew* identico all'actinomyces di *Sabrazés* e *Rivière* si colorava e nei tessuti e nelle culture collo *Ziehl-Neelsen*; alcuno anzi in proposito potrebbe meravigliarsi di questo fatto, come cioè questo germe a noi abbia dato resultato negativo, nonostante le precauzioni usate, quasi avesse perduto in seguito di tempo le proprietà tintoriali primitive. Io dirò subito che ciò non è nuovo, anzi è avvenuto di frequente ed ha la sua ragione di essere nella estrema instabilità dei caratteri in questo gruppo: ed il fatto che nella letteratura noi troviamo che le colorazioni specifiche ebbero esito positivo a prevalenza nei tessuti dove spesso anzi costituirono l'unico mezzo con cui fu rilevata l'esistenza di tali germi, eccezionalmente invece nelle culture, fa pensare ad una proprietà che forse la vita saprofitaria riduce fino a distruzione completa.

Potere agglutinante e reazione alla tubercolosi.

Io ho voluto estendere le mie ricerche al di là dei caratteri morfologici e biologici e vedere quale era il modo di comportarsi di ciascuno dei miei cinque germi di fronte ai sieri di animali trattati con i germi suddetti. Per questo mi son limitato allo studio delle agglutinine ed ho voluto indagare se per ognuno di questi germi si aveva un siero agglutinante specifico, cioè se in essi le sostanze agglutino-

gene, e quindi le sostanze agglutinabili, a quelle identiche, erano comuni. Oltre del modo di comportarsi reciproco volli anche vedere come si comportavano i sieri di ciascuno colla tubercolosi; per questo io feci dei 5 actinomyces e del bacillo tubercolare delle brodoculture intorbidate alla *Arloing* per la sieroreazione nella tubercolosi e di queste in 5^a–8^a giornata mi servii per la sieroreazione macroscopica. Una goccia di siero di animale inoculato veniva unita a 10-25-50-100 goccie di brodo-cultura in un vetrino da orologio, emulsionata diligentemente si travasava in provette che si tenevano a 37°. I resultati sono esposti nella seguente tabella.

Siero di animali inoculati	Proporzione tra siero e cultura	Cultura Beretsnew	Cultura 2 Ist.	Cultura Zopfi	Cultura Queensland	Madura	Tubercolosi
Beretsnew.	1 : 10	—	—	—	—	—	—
	1 : 25	—	40′++	—	—	—	—
	1 : 50	—	—	—	—	—	—
	1 : 100	—	—	—	—	—	—
2 Ist.	1 : 10	—	—	40′—+++	—	—	—
	1 : 25	40′±	—	—	40′±	40′±	—
	1 : 50	—	40′—+++	—	—	—	—
	1 : 100	—	—	—	—	—	—
Zopfi......	1 : 10	—	—	Chiarificaz. e deposito in tutte le proporzioni dopo 24^h.	—	—	—
	1 : 25	—	—		—	—	leggero deposito dopo 24^h.
	1 : 50	—	—		—	—	idem
	1 : 100	—	—		—	—	—
Queensland	1 : 10	—	—	24^h++	24^h+++	24^h++	leggero deposito dopo 24^h.
	1 : 25	24^h++	24^h++	—	24^h+++	—	—
	1 : 50	—	—	—	24^h+++	—	leggero deposito dopo 24^h.
	1 : 100	—	—	—	—	—	—
Madura...	1 : 10	—	—	—	—	24^h++	—
	1 : 25	—	—	—	—	—	—
	1 : 50	—	—	—	—	—	—
	1 : 100	—	—	—	—	—	—

N.B. A schiarimento si avverte che all'agglutinazione fortissima corrisponde il segno +++, agglutinazione forte —+++, agglutinazione mediocre ++, debole +, dubbia ±, mancante — .

Come si vede, la forza agglutinante dei vari sieri non è molto rilevante, e si estrinseca per lo più quasi esclusivamente in misura varia verso le culture degli stessi germi con cui i detti sieri furono ricavati.

Il siero ottenuto colla 2 Ist. possiede tal potere in modo più accentuato sia verso le culture di 2 Ist. stesso, come degli altri germi, viene poi la Queensland, per quanto in modo debolissimo. Dobbiamo considerare come negativi i tentativi colla tubercolosi.

Questi resultati oltre del potere agglutinante minimo di questi germi ci provano che l'azione dei sieri è specifica anche allorquando le identità morfologiche e biologiche sono le più marcate e che verun nesso esiste da questo punto di vista fra i germi da noi presi in esame ed il bacillo tubercolare.

E la indagine in questo senso non è fuor di luogo, giacchè in questi ultimi tempi vi furono osservatori i quali a stabilire viemeglio l'identità fra questi germi e la tubercolosi cercarono di trovare una reazione specifica generale, e, come il *Fuchs* credè di trovarla nella reazione colorante, così lo *Zupnick* riferisce sulla reazione positiva alla tubercolina negli animali già infettati con varii tipi di streptotrix.

Per questo inoculavo conigli nel peritoneo e nel fegato con brodocultura in quantità mai superiore ad 1 cmc., ed a distanza di 10 giorni, durante i quali si notava la temperatura mattina e sera, si faceva l'inoculazione di 7 mmgr. di una tubercolina tedesca (1), che aveva dato resultati positivi negli uomini ed in conigli infetti. Indi si proseguiva a prendere la temperatura ed a distanza varia si ripetevano le inoculazioni, saggiando il peso dell'animale volta a volta.

---

(1) Proveniente da Ockst sul Meno.

Actinomyces Zopfi.

Coniglio 1. — Inoculazione nel fegato il 10 settembre 1903. Peso Kgr. 1,102. Muore il 26 settembre 1903. Peso gr. 710. Nell'omento noduli con contenuto a poltiglia bianco-giallastra. Fegato: marezzature fatte di strie giallo-chiare lineari o tortuose che corrispondono a tratti ripieni di una poltiglia identica alla precedente, con focolai arrotondati superficiali e profondi. Essudato siero-sanguigno nel peritoneo.

L'inoculazione di 7 mmgr. di tubercolina fu fatta il giorno 20, cioè 10 giorni dopo l'inoculazione dei germi.

Actinomyces Beretsnew.

Coniglio 2. — Inoculato nel fegato il 10 settembre 1903. Peso gr. 810. Ucciso il 27 settembre 1903. Peso Kgr. 0,840. Con reperto identico al precedente. Iniezione di 7 mmgr. di tubercolina il 21-29 settembre.

Altra iniezione di 10 mmgr. il 5 ottobre.

Coniglio 3. — Inoculato nel peritoneo il 10 settembre 1903. Peso gr. 770. Ucciso il 28 ottobre. Peso gr. 1060. Senza reperti tranne aderenze multiple fra le anse intestinali, ed ispessimenti e raggrizzamenti dell'omento.

Actinomyces albus II.

Coniglio 4. — Peso Kgr. 1,190. Inoculazione nel peritoneo il 10 settembre 1903. Ucciso il 28 ottobre. Peso Kgr. 1. Affetto da coccidiosi, nessuna lesione inerente all'inoculazione.

È inoculato il 20 con 7 mmgr. di tubercolina.

Actinomyces Queensland.

Coniglio 5. — Peso Kgr. 1. Inoculazione nel fegato il 10 settembre 1903. Ucciso il 28 ottobre con reperto assolutamente negativo; qualche cicatrice nel fegato. Peso, 19 ottobre, Kgr. 1,200.

Coniglio 6. — Peso gr. 950. Inoculazione endoperitoneale il 10 settembre 1903. Ucciso il 28 ottobre. Scarsi focolai omentali, glandole meseraiche alquanto aumentate di volume. Peso Kg. 1,200.

Actinomyces Madurae.

Coniglio 7. — Peso gr. 760. Inoculazione nel fegato il 10 settembre 1903. Ucciso il 28 ottobre. Si trova affetto da tenia pisiforme. Cicatrici multiple nel fegato fibroso.

Coniglio 8. — Peso gr. 900. Inoculazione nel peritoneo il 10 settembre. Ucciso il 28 settembre. Tutto il peritoneo disseminato di piccoli nodicini perlacei trasparenti. Peso gr. 870.

I resultati di queste esperienze si vedono nei seguenti diagrammi.

Data		Coniglio 1 inoculazione nel fegato coll' Actinomyces Zopfi				
Inoculazione di Actinomyces	Esperimenti ed osservazioni	Dose di tubercolina	Peso dell' animale	Temperatura dell' animale alle ore 7	12	18
Inoculazione	10 settembre 1903........	—	1100	—	—	40
—	11 » »	—	—	37.7	—	37
—	12 » »	—	—	37.8	—	38
—	13 » »	—	—	39	—	—
—	14 » »	—	—	38	—	39
—	15 » »	—	—	37	—	38
—	16 » »	—	—	36.7	—	37.3
—	17 » »	—	—	37	—	38
—	18 » »	—	—	39	—	38.8
—	19 » »	—	—	37.9	—	38
—	20 » »	7 mmgr.	920	37.4	39.1	39.5
—	21 » »	—	—	37.5	38.8	39
—	22 » »	—	—	38.3	38.3	38.4
—	23 » »	—	—	38	—	38.4
—	24 » »	—	—	38.5	—	39
—	25 » »	—		38.2	—	38.6
—	26 » »	—	710	38.2	—	—
—	27 » »	—	—	—	—	—
—	28 » »	—	—	—		—
—	29 » »	—	—	—	—	—
—	30 » »	—	—	—	—	—
—	1 ottobre »	—	—	—	—	—
—	2 » »	—	—	—	—	—
—	3 » »	—	—	—	—	—
—	4 » »	—	—	—	—	—
—	5 » »	—	—	—	—	—
—	6 » »	—	—	—	—	—
—	7 » »	—	—	—	—	—
—	8 » »	—	—	—	—	—
—	9 » »	—	—	—	—	—
—	10 » »	—		—	—	—
—	11 » »	—	—	—	—	—
—	12 » »	—	—	—	—	—
—	13 » »	—	—	—	—	—
—	14 » »	—	—	—	—	—
—	15 » »	—	—	—	—	—
—	16 » »	—	—	—	—	—
—	17 » »	—	—		—	—
—	18 » »	—	—	—	—	—
—	19 » »	—	—	—	—	—
—	20 » »	—	—	—	—	—
—	21 » »	—	—	—	—	—
—	22 » »	—	—	—	—	—
—	23 » »	—	—	—	—	—
—	24 » »	—	—	—	—	—
—	25 » »	—	—	—	—	—
—	26 » »	—	—	—	—	—

Coniglio 2 inoculazione nel fegato coll'Actinomyces albus Beretsnew					Coniglio 3 inoculazione nel peritoneo coll'Actinomyces albus Beretsnew				
Dose di tubercolina	Peso dell'animale	Temperatura dell'animale alle ore			Dose di tubercolina	Peso dell'animale	Temperatura dell'animale alle ore		
		7	12	18			7	12	18
—	810	—	—	38	—	770	—	—	39
—	—	36.2	—	37.4	—	—	36.5	—	36
—	—	36.4	—	37.8	—	—	36.5	—	36.5
—	—	38	—	—	—	—	37.2	—	—
—	—	38.2	—	38	—	—	37.4	—	36
—	—	38	—	38	—	—	36.6	—	37
—	—	38.2	—	38.2	—	—	36.6	—	37.2
—	—	38.4	—	37.9	—	—	36.9	—	37.4
—	—	37.4	—	38	—	—	38	—	38
—	—	38.2	—	37.9	—	—	38.3	—	37.6
—	—	38	—	38.1	—	—	38.2	—	—
7 mmgr.	id.	38.6	—	38.9	7 mmgr.	700	36.5	39.5	38.8
—	—	37.8	—	38	—	—	39	38.4	39
—	—	37 9	—	38.5	—	—	38.3	—	39
—	—	38	—	38.8	—	—	38.3	—	39
—	—	38.2	—	—	—	—	38 5	—	39.5
—	—	37.5	—	38.6	—	—	38.4	—	38.9
—	—	37.4	—	39	—	—	38 4	—	—
—	—	38	—	38.8	—	—	37.5	—	38.7
—	—	37.5	—	38.4	—	—	39.5	—	38.3
—	—	36	—	38.6	—	690	38.5	—	38.2
—	—	37.4	—	38	—	—	38	—	38.4
-	—	37.6	—	37.9	—	—	38	—	39
—	—	—	—	38.3	—	—	38.2	—	39.3
—	—	37.5	—	38	—	—	38.4	—	38.2
7 mmgr.	835	37.9	37.8	37.5	—	—	—	—	38.5
—	—	38	38.1	38.4	—	—	38.8	—	38.7
—	—	38.4	38	37.8	—	—	39.7	—	37.8
—	—	38	38.4	38	—	—	38.5	—	38.2
—	—	38.2	—	38.2	—	—	38.4	—	38.9
—	840	37	—	38.4	—	—	39 7	—	38.6
—	—	38.5	—	38.7	—	—	39.1	—	39.3
—	—	38.8	—	39	—	1060	39.3	—	38.4
—	—	38.7	—	38.6	—	—	38.5	—	38.7
—	—	37.8	—	38.8	—	—	38.9	—	39
—	-	39.5	—	39	—	—	38.7	—	38.6
—	—	38.3	—	39	—	—	37.9	—	38.8
—	—	38.4	—	39.4	—	—	—	—	38.5
—	—	38	—	38	—	—	39.5	—	38.2
—	—	39	—	—	—	—	39	—	39
—	—	—	—	—	—	—	38.4	—	39.4
—	—	—	—	—	—	—	38 9	—	39
—	—	—	—	—	—	—	39	—	—
—	—	—	—	—	—	—	38.8	—	39
—	—	—	—	—	—	—	38.2	—	38.7
—	—	—	—	-	—	—	39.4	—	39.2
—	—	—	—	—	—	—	38.9	—	—

Data		Coniglio 4 inoculazione nel peritoneo coll'Actinomyces albus II				
Inoculazione di Actinomyces	Esperimenti ed osservazioni	Dose di tubercolina	Peso dell' animale	Temperatura dell' animale alle ore 7	12	18
Inoculazione	10 settembre 1903.	—	1190	—	—	40
—	11 » »	—	—	37.8	—	38.4
—	12 » »	—	—	37.3	—	37.7
—	13 » »	—	—	37.9	—	37.8
—	14 » »	—	—	37 8	—	38.4
—	15 » »	—	—	37.2	—	38.4
—	16 » »	—	—	37.4	—	38 6
—	17 » »	—	—	37.6	—	38
—	18 » »	—	—	37.5	—	38.2
—	19 » »	—	—	37.9	—	—
—	20 » »	7 mmgr.	1100	37.5*	39	39.5
—	21 » »	—	—	38	38.3	39
—	22 » »	—	—	38.2	38.5	39
—	23 » »	—	—	38.4	—	38.8
—	24 » »	—	—	38	—	39
—	25 » »	—	—	38 2		39
—	26 » »	—	—	38.7	—	—
—	27 » »	—	—	36 8	—	39
—	28 » »	—	—	38.4	—	39.2
—	29 » »	—	920	37.5	—	38.7
—	30 » »	—	—	37.2	—	38.5
—	1 ottobre »	—	—	37.4	—	39
—	2 » »	—	—	37 2	—	39.2
—	3 » »	—	—	37	—	—
—	4 » »	—	—	38	—	38.5
—	5 » »	—	—	38.5	—	38.2
—	6 » »	—	—	38.8	—	38.4
—	7 » »	—	—	38.6	—	38.2
—	8 » »	—	—	38.4	—	38 1
—	9 » »	—	—	38.7	—	36.9
—	10 » »	—	—	39.3	—	39.3
—	11 » »	—	—	39	—	39.6
—	12 » »	—	—	38.7	—	39.4
—	13 » »	—	1000	38 7	—	39.3
—	14 » »	—	—	38.8	—	—
—	15 » »	—	—	38.4	—	38.8
—	16 » »	—	—	38.4	—	37.9
—	17 » »	—	—	37.5	—	38.8
—	18 » »	—	—	37.4	—	39.2
—	19 » »	—	—	38.6	—	39
—	20 » »	—	—	38.4	—	—
—	21 » »	—	—	38.6	—	39
—	22 » »	—	—	38	—	38.9
—	23 » »	—	—	39	—	38.6
—	24 » »	—	—	38 4	—	—
—	25 » »	—	—	—	—	—
—	26 » »	—	—	—	—	—

Coniglio 5 inoculazione nel fegato coll'Actinomyces Queensland					**Coniglio 6** inoculazione nel peritoneo coll'Actinomyces Queensland				
Dose di tubercolina	Peso dell'animale	Temperatura dell'animale alle ore			Dose di tubercolina	Peso dell'animale	Temperatura dell'animale alle ore		
		7	12	18			7	12	18
—	1000	—	—	40	—	950	—	—	40
—	—	37.8	—	38.7	—	—	37 8	—	37.8
—	—	37	—	38	—	—	37.8	—	37.2
—	—	37.9	—	38	—	—	37.9	—	37.7
—	—	38	—	38 4	—	—	37.6	—	37.2
—	—	38 4	—	39	—	—	37.5	—	37.9
—	—	38.4	—	38.7	—	—	37.9	—	37.8
—	—	38.2	—	38 9	—	—	38	—	37.7
—	—	—	—	38.4	—	—	38 2	—	38.8
—	—	38.4	—	—	—	—	38.2	—	—
—	—	38.8	—	—	7 mmgr.	890	37 2	38 2	38.9
7 mmgr.	900	38.7*	39.2	40.2	—	—	38.4	38 8	38.3
—	—	39	38.7	38.4	7 mmgr.	—	38.2*	39.1	39.1
7 mmgr.	—	38 9*	39.2	39	—	—	38.1	39	39
—	—	38	39 3	38.7	—	—	38.2	39	—
—	—	38.2	38.7	39.4	—	—	38	—	38.6
—	—	38.4	—	39	—	—	38.1	—	—
—	—	37.9	—	—	—	—	36 9	—	38.9
—	—	37.1	—	39	—	—	39.5	—	38.2
—	—	39	—	38.9	—	—	38 8	—	—
—	—	38	—	38.7	—	—	37	—	38.4
—	—	38.1	—	39 6	—	—	37.1	—	39.7
—	—	38.2	—	39.9	—	—	37.5	—	39.2
—	—	38.5	—	—	—	—	37.8	—	—
—	—	38 4	—	38.6	—	—	37.5	—	38 4
—	—	39	—	38.6	—	—	38.5	—	38.7
—	—	39.7	—	38.5	10 mmgr.	860	39.5*	39 4	38.2
—	950	39.5	39.3	39.9	—	—	39	39	39.8
—	—	39	38.6	38.6	—	—	38.7	—	38.8
—	—	39	38.8	38.9	—	—	39	—	38.5
—	—	39.2	—	38.4	—	—	38.5	—	38.9
—	—	38.8	39.4	39.6	—	—	37.2	—	39.2
—	—	39.2	—	39.6	—	—	39.5	—	38.7
—	—	39.2	—	39	—	—	38.9	—	39.5
—	—	39	—	39.6	—	—	38.5	—	39.5
—	—	39	—	39.5	—	—	38.8	—	—
—	—	39.5	—	—	—	—	38.2	—	38.8
—	—	39	—	39.3	—	—	39	—	—
—	—	39.1	—	39.3	—	—	39	—	39 6
—	1200	39.7	39.8	40.1	—	1200	38 8	—	39.2
—	—	39	—	39.2	—	—	38.2	—	38.5
—	—	39	—	39.2	—	—	39	—	39
—	—	39	—	38.6	—	—	38.6	—	39
—	—	39.5	—	—	—	—	38 8	—	38 8
—	—	38.8	—	—	—	—	39	—	—
—	—	—	—	—	—	—	39.4	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Data		Coniglio 7 inoculato nel fegato coll'Actinomyces Madurae					Coniglio 8 inoculato nel peritoneo coll'Actinomyces Madurae				
Inoculazione di Actinomyces	Esperimenti ed osservazioni	Dose di tubercolina	Peso dell'animale	Temperatura dell'animale alle ore 7	12	18	Dose di tubercolina	Peso dell'animale	Temperatura dell'animale alle ore 7	12	18
Inoculazione	10 sett.	—	760	—	—	40	—	900	—	—	40
—	11 »	—	—	37.5	—	37 8	—	—	38.5	—	36.7
—	12 »	—	—	37.6	—	38	—	—	38.2	—	38.4
—	13 »	—	—	38 4	—	—	—	—	38.1	—	—
—	14 »	—	—	38	—	37.2	—	—	38.5	—	38.5
—	15 »	—	—	36.5	—	37.4	—	—	38.2	—	37.2
—	16 »	—	—	36.8	—	37.6	—	—	38.3	—	37.4
—	17 »	—	—	37	—	37.4	—	—	38.6	—	38
—	18 »	—	—	37.4	—	38.7	—	—	39.1	—	39.1
—	19 »	—	—	38 5	—	38.5	—	—	38	—	38 7
—	20 »	7 mmgr.	770	37 2*	39.2	38.1	—	—	38.1	—	38.1
—	21 »	—	—	38.4	39.6	39	7 mmgr.	760	39*	39.8	39 2
—	22 »	7 mmgr.	—	38.2*	38.2	39	—	—	38.2	38.3	39.7
—	23 »	—	—	37.6	38.5	38.2	7 mmgr.	760	38.2	39.2	40.2
—	24 »	—	—	37.8	—	38.5	—	—	38.7	38 3	39 2
—	25 »	—	—	37 9	—	38.2	—	—	38.8	—	38 8
—	26 »	—	—	37.6	—	37.2	—	—	38 9	—	38.2
—	27 »	—	—	37 2	—	38	—	—	38.8	—	37.6
—	28 »	—	—	38.5	—	38.4	—	—	37.6	—	38.7
—	29 »	—	—	38	—	38.5	—	—	39	—	38 5
—	30 »	—	—	37.5	—	38.2	—	—	38	—	38 6
—	1 ott.	—	—	37.8	—	38.8	—	—	37.4	—	38.7
—	2 »	—	—	37.8	—	—	—	—	37.6	—	39
—	3 »	—	—	38	—	—	—	—	38.7	—	39
—	4 »	—	—	37.5	—	38.6	—	—	38.8	—	39
—	5 »	—	—	38.4	—	38.5	—	—	38.2	—	38.2
—	6 »	10 mmgr.	—	38 5	—	37.9	10 mmgr.	710	38.9	—	38
—	7 »	—	—	38.8	38.7	39 5	—	—	38 6	39.2	39.5
—	8 »	—	—	38.8	38.6	38.8	—	—	38.4	39.5	39.5
—	9 »	—	—	39.1	38.8	39 5	—	—	39	38.2	—
—	10 »	—	—	39	38.6	—	—	—	38.6	—	38.9
—	11 »	—	—	37.6	38.2	38.8	—	—	37.5	37.4	37.5
—	12 »	—	760	38.2	—	38.5	—	—	39	—	39
—	13 »	—	—	37.9	—	38.2	—	—	38 5	—	39
—	14 »	—	—	38	—	—	—	—	38.6	—	39
—	15 »	—	—	39	—	38.2	—	—	38	—	38 8
—	16 »	—	—	39.3	—	37.8	—	—	38.8	—	—
—	17 »	—	—	39	—	39	—	—	38	—	39 5
—	18 »	—	—	38	—	38 7	—	—	37.6	—	38 9
—	19 »	10 mmgr.	640	38.5*	37.5	39.4	—	870	37	—	39
—	20 »	—	—	39	—	38.5	—	—	38	—	38.5
—	21 »	—	—	38.2	—	38.8	—	—	38.5	—	39 8
—	22 »	—	—	38.2	—	38.6	—	—	38.4	—	39
—	23 »	—	—	38.7	—	—	—	—	38.1	—	—
—	24 »	—	—	38.7	—	—	—	—	—	—	—
—	25 »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	26 »	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Dall'esame di questi diagrammi risulta all'evidenza che non si può assolutamente parlare di una reazione colla tubercolina. A prescindere invero dal fatto che la temperatura nel coniglio oscilla fra i 37° ed i 40°, ed è variabilissima ad ogni menomo fattore, le elevazioni che talora si hanno dopo la inoculazione non son di molto superiori alla media, ma solo in casi eccezionali differiscono bruscamente e notevolmente dalla temperatura che precede la inoculazione. Ciò si ha solo nel coniglio 3, nel coniglio 5 e nel coniglio 6, ma anche qui io escluderei l'azione della tubercolina e sarei piuttosto disposto ad ammettere l'azione dello strapazzo, in quanto trovo che gli animali reagiscono ugualmente alla inoculazione stessa dei germi che porta costantemente elevazione fino a 40°; trovo inoltre che identiche temperature son raggiunte spesso anche indipendentemente da qualsiasi intervento, e la crisi non è brusca, repentina, accentuata come si ha nelle iniezioni di tubercolina, ma il tipo è remittente, e non si allontana gran che dalle accidentalità del normale. Oltre di che non è infrequente vedere che la temperatura immediatamente consecutiva all'inoculazione non è isolata, ma forma colle temperature successive e precedenti dei gruppi ad acme calorico molto elevato.

Un altro fatto a me preme notare, che potrebbe trarre a conclusioni errate, ed è l'aumento di peso presentato da alcuni animali nei periodi tardivi. Potrebbe ciò infatti venire interpretrato come una reazione salutare dell' organismo ammalato, ma invero non dobbiamo riferirlo che alle condizioni del processo morboso, finchè infatti l'animale è sotto l'azione de'germi noi troviamo che continua nella sua diminuzione, salvo riprendere la parabola ascendente, non appena l'azione dei germi sia cessata, come si potè constatare alle autopsie, e tale aumento si avvera anche quando una sola inoculazione di tubercolina fu praticata ed a distanza da questa, mentre la inoculazione o le inoculazioni si vedon seguite per un certo tempo invariabilmente da deperimento progressivo.

Conclusione di queste mie esperienze, che con grande verisimiglianza ogni nuovo argomento tentato allo scopo di con-

solidare l'esistenza di questo grande gruppo in cui sarebbero accomunate actinomyces e tubercolosi, sia errato e basato su tecnica ed interpretazione difettosa ed ancor oggi il nostro asserto non va al di là della prova morfologica e biologica.

Patogenicità.

Sperimentalmente gli actinomyces affini all' actinomyces *Hartz*, presentano la più grande variabilità nel modo loro di comportarsi a seconda degli animali e degli organi in cui vengono inoculati. Si hanno forme esclusivamente locali a tipo necrotizzante come colla streptotrix cuniculi di *Georg Schmorl*, col *necrose bacillo*, ovvero forme eritematose eresipeloidi come coll'actinomyces di *Rosembach*, ovvero anche forme ascessuali localizzate, come coll'albus di *Beretsnew*, coll'albus e col chromogenus di *Gasperini*, disseminazione di ascessi come colla streptotrix *Hoffmann*, ovvero pseudotubercolosi, come coll'albus di *Gasperini*, colla streptotrix caprae, coll'asteroide, coll' actinomyces di *Birt* e *Leismann*, la violacea di *Rossi-Doria*, forme neoplastiche infine colla *Wolf-Israel*. L'azione patogena generale si svolgerebbe per invasione, ma più che altro per intossicazione, e questo principio è svolto in un ultimo lavoro sulla streptotrix viridix del laboratorio del *Sanfelice*. Il tipo marantico prevale sempre e si ha anche senza veruna localizzazione, tranne quella transitoria, per l'inoculazione stessa; vi hanno però germi i quali pure essendosi rivelati altamente patogeni nell' uomo, alla prova sperimentale si mostrarono affatto innocui, dando luogo esclusivamente a processi locali, *in situ*, con tendenza alla guarigione come l'actinomyces di *Bucholtz*, di *Flexner*, del *Beretsnew*.

Io ho voluto con i miei germi sperimentare, se fossero capaci di uccidere gli animali, quale il quadro morboso dal punto di vista clinico ed anatomo-patologico da questi presentato e principalmente se avevansi o no localizzazioni, e quale nesso esisteva fra queste e le localizzazioni actinomicotiche e tubercolari. Volli infine vedere se agissero per opera di veleni endo od esocellulari.

A questo scopo ho praticato inoculazioni:

a) di brodoculture sufficientemente sviluppate per la via sottocutanea, endoperitoneale ed endovenosa in cavie, conigli e cani, nonchè in organi speciali direttamente, come il fegato di conigli e le ossa di cani;

b) di brodoculture filtrate alla candela porosa, nonchè di estratti nucleoproteidici nelle vene e sottocute a conigli.

Le brodoculture che servivano per le inoculazioni provenivano da passaggi in agar recenti e si tenevano in termostato, per 7–8 giorni, sino a che lo sviluppo era piuttosto abbondante; altre volte le brodoculture provenivano da passaggi in animali come è detto nel protocollo delle esperienze più sotto riferite. La brodocultura veniva inoculata per intiero quando la inoculazione veniva fatta nelle vene o nel peritoneo: in quantità di 1 cm^3 quando era fatta direttamente negli organi, per i quali, come qualche volta pel peritoneo mi sono giovato della patina in agar solidificato asportata col substrato medesimo.

Gli estratti nucleoproteidici si ricavavano col metodo di *Lustig-Galeotti* da una grande quantità di massa batterica, proveniente da culture sviluppate in grandi fiaschi di brodo tenuti per 30 giorni circa nel termostato a 35°-37° C. La massa batterica veniva raccolta sopra una candela porosa e poi trattata previo essicamento con soda all' 1 $^0/_0$, quindi filtrata e precipitata con acido acetico diluito. Il precipitato raccolto e lavato veniva inoculato nelle vene e sottocute ai conigli, sospeso in soluzione cloro-sodica al 0,85 $^0/_0$.

Streptotrix Zopfi.

Inoculazione sottocutanea. — Queste iniezioni sono fatte tutte con dosi molto elevate.

1. *Cavia nera.* — Iniezione sottocutanea, 29 settembre 1902. Morta il 4 ottobre 1902. Reperto negativo. Cultura del sangue negativa.

2. *Cavia bianca e nera.* — Iniezione sottocutanea, 3 dicembre 1902. Morta il 13 dicembre 1902. Presentava ingorgo di tutto l'apparecchio glandolare; le glandole inguinali si presentano di un colorito speciale, come caseose; noduli diffusi nell'omento miliariformi; noduli nel sottocutaneo. Si fanno innesti dal sangue preso dal cuore, dal nodulo sotto-

cutaneo, dalle glandole. Dal nodulo sottocutaneo si ha sviluppo in cultura pura: le culture anaerobie dello stesso son negative.

3. *Cavia.* — Gr. 255. Inoculata il 16 febbraio 1903. Morta il 23 febbraio 1903. Peso gr. 245. Si fanno innesti dal nodulo sottocutaneo aerobi ed anaerobi, non si ha sviluppo. Le glandole meseraiche aumentate, liquido nel peritoneo scarso, polmoni congesti.

4. *Cavia bianca.* — Gr. 255. Inoculata il 16 febbraio 1903. Muore il 23 febbraio 1903. Peso gr. 250. Si fanno innesti dal nodulo sottocutaneo negativi, così dal sangue e dal succo glandolare. Presentava glandole meseraiche aumentate, liquido nel peritoneo scarso.

5. *Cavia nera.* — Gr. 200. Inoculata il 16 febbraio 1903. Muore il 20 febbraio. Reperto negativo.

Iniezione endoperitoneale. — 6. *Cavia bianca e rossa.* — Inoculata il 29 settembre 1902. Morta il 7 ottobre 1902. Aumento delle glandole inguinali e mesenteriche. Essudato siero-ematico nel peritoneo. Le culture da questo e dal sangue son negative.

7. *Cavia.* — Peso gr. 237. Inoculazione della cultura proveniente dal nodulo sottocutaneo, cavia n. 2, il 13 dicembre. Inoculata il 23 dicembre 1902. Morta il 4 gennaio 1903. Gr. 220; presenta un' omentite a nodicini bianco-perlacei trasparenti, diffusi eziandio lungo l'omento. Lieve essudato nel peritoneo. Esame batteriologico negativo.

8. *Cavia.* — Peso gr. 240. Inoculata il 23 dicembre 1902. Morta il 7 gennaio 1903; presenta un grosso nodo, a contenuto caseoso, preso in mezzo ad un tessuto di neoformazione che stringe e fa aderire le anse l'una coll'altra. Esame batteriologico negativo.

9. *Cavia.* — Peso gr. 264. Inoculata il 18 gennaio 1903. Morta il 2 febbraio 1903 con reperto negativo, peso gr. 251. Esame batteriologico negativo.

Iniezione endovenosa. — Tutte le inoculazioni son fatte con culture prese dal nodulo (Esp. 2).

10. *Cavia bianca e rossa.* — Peso gr. 230. Inoculata il 2 gennaio 1903. Muore poco dopo.

11. *Cavia bianca.* — Peso gr. 250. Inoculata il 2 gennaio 1903, è uccisa il 5 febbraio 1903. Peso gr. 240. Lieve essudato nel peritoneo, omentite a noduli miliariformi diffusi, ingorgo nelle glandole mesenteriche.

12. *Cavia bianca.* — Peso gr. 210. Inoculata l' 8 gennaio 1903. Uccisa il 5 febbraio 1903, senza reperto. Peso invariato.

Inoculazioni nelle ossa. — 13. *Cane lupetto nero.* — Inoculato il 29 novembre 1902 nel femore, proprio vicino alla epifisi, previa incisione muscolo-cutanea fino a tutto il periostio, denudamento dell'osso, e perforazione del medesimo fino al canale midollare. Guarigione per prima.

24 dicembre 1902. — Riosservato il cane non presenta alcunchè di anormale.

14. 19 dicembre 1902. — Con cultura rilevata del nodulo della cavia

n. 2, si inocula l'altro femore, facendo un lembo osteo-periosteo e scavando una lacuna nel medesimo in cui si poneva la patina di una cultura raschiata. Si ha guarigione per prima. Dopo due mesi l'animale sta benissimo.

15. *Coniglio bianco.* — Iniezione di brodocultura il 16 marzo 1908 nella diafisi femorale previa trapanazione. Reperto istologico negativo a distanza.

Inoculazioni endoperitoneali e negli organi di coniglio. — 16. *Coniglio A.* — Peso Kgr. 1. Inoculazione nel fegato il 10 settembre 1908. Muore il 26 settembre. Peso gr. 710. Presentando nell'omento dei noduli di colorito bianco-giallastro, aggruppati, il cui esame microscopico a fresco rivela detritus finissimo e leucociti. Il fegato si presenta come marezzato da strie giallo-chiare, lineari o tortuose che corrispondono a tratti ripieni di una poltiglia di aspetto caseoso, che convergono in focolai arrotondati per lo più superficiali; solo pochi ve ne hanno di profondi, proprio nello spessore del parenchima. Essudato nel peritoneo. Innesti culturali dai focolai e dal sangue negativi. Utilizzata per le inoculazioni di tubercolina V. S.

17. *Coniglio B.* — Inoculazione nel fegato il 15 agosto 1908. Peso Kgr. 1,100. Muore il 9 settembre. Peso gr. 940. Nel fegato si vedono focolai multipli congiunti fra loro come da tante strie dirette in ogni senso.

18. *Coniglio C.* — Peso gr. 890. Inoculazione nel peritoneo, 5 settembre 1908. Muore il 22 settembre 1908. Peso gr. 750. Presenta le glandole molto aumentate, del resto niuna lesione. Gli innesti del sangue e degli organi sono negativi.

19. *Coniglio D.* — Inoculato nel peritoneo il 10 settembre 1908. Peso gr. 910. Muore il 16 settembre 1908. Peso gr. 720. Le glandole peritoneali sono molto aumentate, si vedono noduli sul fegato, sull'omento, aderenze intestinali.

Presa la temperatura la sera dopo l'inoculazione era di 40°; questa cadde per crisi, tanto che il giorno seguente si aveva soli 37°, per mantenersi fino alla morte fra i 37°-38°.

20. *Inoculazioni col filtrato.* — *Cavia.* — Peso gr. 270. Inoculazione sottocute, 7 giugno 1908, con 10 cc^3 di filtrato. Uccisa il 25 dicembre 1908. Peso gr. 260.

21. *Cavia.* — Peso gr. 280. Inoculata il 7 giugno 1908 con 10 cc^3 di filtrato. Viene uccisa il 25 dicembre 1908. Non presenta nessun reperto. Peso invariato.

Inoculazioni col nucleoproteide. — 22. *Coniglio.* — Gr. 870. — 4 luglio. — Inoculazione di una soluzione satura di nucleoproteidi (una *Tursini*) nella vena auricolare di un coniglio. Dopo l'inoculazione è molto prostrato. Dispnea forte. Treno posteriore paralitico. In seguito però, di mano in mano si ristabilisce completamente.

6 luglio. — Nuova inoculazione di una quantità maggiore, circa il

doppio: il coniglio ha delle violenti scosse cloniche, getta un grido acutissimo, ed è come fulminato. Riprende colla respirazione artificiale.

23. *Cavia.* — Gr. 240. Inoculazione di una *Tursini* di nucleoproteide nel sottocutaneo. Si determina in prosieguo la formazione di un' escara che guarisce. Muore spontaneamente il 2 agosto. Pesa gr. 215, senza lesioni macroscopiche.

Actinomyces albus Beretsnew.

Inoculazione sottocutanea. — Anche qui le inoculazioni furon praticate con dosi alte.

24. *Cavia bianca.* — Inoculata il 19 settembre 1903. Morta il 26 settembre. Aumento delle glandole inguinali, che nel centro appaiono come disfatte in un detrito caseoso. Reperto batteriologico e culturale negativo.

25. *Cavia rossa e nera.* — Inoculata il 3 ottobre 1903. Morta il 12 ottobre. Lieve aumento delle glandole, nulla *in situ,* lieve essudato peritoneale.

26. *Cavia riccia.* — Peso gr. 180. Inoculata il 6 febbraio 1903. È uccisa il 22 febbraio 1903. Gangli generalmente aumentati. Peso gr. 150.

27. *Cavia bianca e rossa.* — Peso gr. 220. Inoculazione il 6 febbraio 1903. Muore il 22 febbraio 1903. Peso gr. 195. Ha un nodulo nel sottocutaneo, fatto di una poltiglia cremosa, da cui si ha sviluppo aerobio. È innestato nella cavia dell' esperienza 28.

28. *Cavia.* — Peso gr. 245 è innestata con il nodulo precedente il 6 febbraio 1903. Muore il 4 marzo 1903. Pesa gr. 225. Presenta adenopatie multiple e reperto negativo.

29. *Cavia.* — Gr. 225. Inoculata il 16 febbraio 1903. Muore il 29 febbraio 1903. Pesa gr. 190, senza reperto all'infuori di un discreto aumento dei gangli.

Inoculazione endoperitoneale. — 30. *Cavia bianca.* — Inoculata il 19 settembre 1902. Morta il 23 settembre. Presenta peritonite sierosa con scarse glandole mesenteriche di mediocre grandezza.

31. *Cane bracchetto.* Media taglia. — Inoculato il 5 gennaio 1903 con la patina di una cultura in agar, raschiata e deposta per ferita laparotomica. Guarigione per prima. Muore il giorno 27: all' autopsia si vedono sull' omento due o tre noduli come un cece ripieni di un detrito granuloso, formante una poltiglia gialletta: seminata si ha reperto negativo.

32. *Cavia.* — Peso gr. 270. Inoculata il 10 ottobre 1902. Morta il 19 ottobre. Pesa gr. 255. Reperto negativo.

33. *Cavia.* — Peso gr. 245. Si inocula con colture ricavate dal nodulo dell'esperienza 27, il giorno 12 marzo 1903. Muore il 25 marzo 1903. Peso gr. 220. Presenta essudato scarso nel peritoneo. Glandole aumentate di volume, due nodicini nell' omento contenenti una poltiglia cremosa, che seminata dà reperto negativo.

34. *Cavia.* — Peso gr. 275. Inoculata il 12 marzo 1903. Uccisa il giorno 8 aprile 1903, senza reperto. Peso gr. 260.

Inoculazione endovenosa. — 35. *Cavia.* — Inoculata il 15 dicembre 1902. Muore subito dopo l'inoculazione.

36. *Cavia.* — Peso gr. 240. Inoculata il 15 marzo 1902. È uccisa il giorno 4 aprile 1903. Peso invariato: lieve ingorgo delle glandole del mesenterio.

37. *Cavia* — Peso gr. 280. Inoculata il 18 marzo 1902. Muore senza alcun reperto degno di nota il 10 aprile 1903. Pesa gr. 235.

Inoculazione nelle ossa. — 38. 2 gennaio 1903. — Inoculazione nel femore di un cane col seguente metodo: scavando nell'epifisi una fossetta, in cui è depositata una patina di agar-cultura, ribattendo sopra il lembo osteo-periosteo, fatto a livello della lesione. Guarigione per prima. Si ha solo un discreto inspessimento periostale. Dopo 20 giorni, riaperto in corrispondenza del focolaio di inoculazione, si trova la breccia pienamente ricostituita da osso neoformato.

39. 1 marzo 1903. — Col metodo come sopra si inocula nel femore di un altro cane una coltura rilevata dal nodulo dell'esperienza 27. Il giorno 4 l'arto è molto tumefatto: non può essere poggiato in terra. 8 marzo 1903. Si è determinata la formazione di una vasta ulcera, da cui geme un liquido tenue purisimile, che è raccolto ed innestato. Microscopicamente nei preparati di detto pus si vedono forme filamentose riferibili ad actinomyces in incipiente batteriolisi, colorabili con il bleu di metilene. Le culture però dan reperto negativo per le streptotrix; si rinvengono piogeni e bacilli dell'ambiente. Con cura adatta guarisce.

Inoculazione nel fegato e nel peritoneo di conigli. — 40. *Coniglio a).* — Inoculazione nel fegato 10 settembre 1903. Peso gr. 840. Ucciso il 27. Peso Kgr. 0.840. Reperto identico al coniglio *A*) inoculato coll'Actinomyces *Zopfi.* (Utilizzato per le inoculazioni di tubercolina).

41. *Coniglio b*). — Inoculazione nel fegato il 15 agosto. Peso gr. 1010. Muore il 9 settembre, con focolai multipli nel peritoneo e noduli nell'omento. Cicatrici fibrose nel fegato che si affondano nel parenchima.

42. *Coniglio c*). — Peso gr. 270. Inoculato nel peritoneo il 10 settembre 1903. Ucciso il 28 ottobre. Peso gr. 1060, laddove pesato il 7 ottobre era gr. 670. Presentava aderenze multiple fra le anse intestinali, raggrinzamenti ed ispessimenti omentali.

43. *Coniglio d*). — Inoculazione nel peritoneo il 5 settembre 1903. Peso gr. 950. Ucciso il 28 ottobre 1903. Peso gr. 900.

Inoculazione col filtrato dell'Actinomyces Beretsnew. — 44. *Cavia.* — Inoculata sottocute con 10 cc^3 di filtrato il 7 giugno 1903. Peso gr. 280. Uccisa il 25 dicembre 1903. Senza reperto. Peso invariato.

45. *Cavia.* — Peso gr. 260. Inoculata il 7 giugno 1903. Muore il 12 giugno per cause estranee alla inoculazione.

Inoculazione col nucleoproteide. — 46. *Coniglio.* — 4 luglio 1903. Ino-

culazione di una siringa di *Tursini* nella vena auricolare di un coniglio. Peso gr. 1100. È come fulminato, riprende colla respirazione artificiale. Si torna ad inoculare immediatamente dopo nell' altra vena; si presenta dispnoico, quasi in stupore, ma sopravvive. 15 luglio. Inoculazione di una siringa di *Tursini* di nucleoproteide nell' altra vena auricolare del coniglio stesso. Muore fulminato. Niuna lesione macroscopica.

47. *Cavia.* — Peso gr. 270. Inoculazione sottocutanea il 4 luglio. Si forma un' escara necrotica. È uccisa, senza che presenti nessuna lesione, dopo un mese. Peso gr. 245.

Actinomyces albus II. (Ist. d' Ig.).

Inoculazione sottocutanea. — 48. *Cavia.* — Inoculazione con forte dose il 27 settembre 1902. Morta il 5 ottobre. Reperto necroscopico negativo. Reperto batteriologico dal sangue e dal nodulo sottocutaneo idem.

49. *Cavia nera.* — Inoculata il 3 dicembre 1902 con forte dose. Morta il 12 dicembre con il solito reperto. Cultura dal nodulo sottocutaneo negativa.

50. *Cavia.* — Peso gr. 285. Inoculata pure con forte dose il 16 febbraio 1903. Muore il 23 febbraio 1903. Con aumento di tutte le glandole, liquido scarso nel peritoneo, polmoni congesti. Soliti innesti negativi. Peso gr. 265.

51. *Cavia.* — Peso gr. 250. Inoculata con 4 cc.^{3} di cultura il 16 febbraio 1903; è uccisa il 1° marzo 1903. Peso gr. 220. Glandole aumentate di volume, degenerazione grassa del fegato e dei reni.

Inoculazione endoperitoneale. — 52. *Cavia grossa bianca pezzata in nero.* — Inoculazione endoperitoneale il 29 settembre 1902. Morta il 4 ottobre 1902 con forte ingorgo nelle glandule meseraiche e lieve essudato nel peritoneo. Esame culturale negativo.

53. *Cavia.* — Gr. 260. Inoculata il 25 ottobre 1902. Muore il 12 novembre 1902. Solito reperto, peso gr. 250.

54. *Cavia.* — Gr. 256. Inoculata il 27 ottobre 1902. Morta il 12 novembre 1902. Le anse intestinali sono aggruppate in un nodo, tenute salde da un essudato fibrinoso di recente formazione. Reperto batteriologico negativo. Peso gr. 238.

55. *Cavia.* — Gr. 248. Inoculata il 15 dicembre 1902. Uccisa il 4 gennaio 1903. Reperto negativo. Peso gr. 240.

56. *Cavia.* — Gr. 270. Inoculata il 7 gennaio 1903. Morta il 25 gennaio 1903. Pesa gr. 255. Le glandule sono aumentate di volume.

Inoculazione endovenosa. — 57. *Cavia.* — Inoculata il 13 dicembre 1902. È uccisa il giorno 4 gennaio 1903. Forte aumento dei gangli mesenteriali. Peso invariato gr. 260.

58. *Cavia.* — Inoculata il 18 dicembre 1902. È uccisa il 10 gennaio 1903. Peso presso che invariato sui 225 gr.

Inoculazione nelle ossa. — 59. *Cane lupetto nero, pelo corto.* — Inoculato il giorno 2 gennaio 1903. Incisione muscolo-cutanea laterale fino al periostio, denudamento dell'osso; foro con un trapano sottilissimo fino al canale midollare, inoculazione di 2 cc^3 di brodocultura. Guarigione per prima, decorso postoperatorio eccellente.

59[bis]. 7 febbraio 1903. — Si inocula col metodo usato nell'esperienza 37 lo stesso cane dal lato sano, del pari senza resultato, e guarigione per prima. Muore il 20 febbraio 1903, gravemente deperito, con i gangli ascellari corrispondenti fortemente aumentati. Alla sezione il contenuto ghiandolare appare ridotto come ad una poltiglia gialla. Vanno fino alla grandezza di un grosso cece. Il cervello e le meningi sono iperemiche, tutte le stazioni glandolari sono aumentate di volume, nulla nel focolaio di innesto. Le culture delle glandole ascellari riescono negative. Negativi del pari gl'innesti in 2 cavie nel sottocutaneo e nel peritoneo.

Inoculazione endoperitoneale e nel fegato di coniglio. — 60. *Coniglio A*). — Inoculazione nel fegato, 15 agosto 1903, peso gr. 980. Muore l'8 settembre 1903. Notevolmente deperito, peso gr. 980. Nel fegato si hanno focolai multipli, di forma irregolare. Glandole peritoneali molto ingrossate. È utilizzato per le iniezioni di tubercolina.

61. *Coniglio B*). — Peso Kgr. 1. Inoculazione nel fegato il 10 settembre. Morto il 18 settembre 1903. Peso gr. 710. Il fegato presenta lo stesso carattere del coniglio *A*, dalla *Zopfi.* La temperatura dopo l'inoculazione dei germi sale a 40°, cade il giorno seguente sotto 37° e si mantiene fra 37 e 38,5 fino alla morte dei germi.

Inoculazione nel peritoneo. — 62. *Coniglio C*). — Peso Kgr. 1,910. Inoculazione nel peritoneo il 10 settembre. Ucciso il 28 ottobre. Affetto da coccidiosi. (Utilizzato per le iniezioni di tubercolina).

63. *Coniglio D*). — Peso gr. 1200. Inoculato il 5 settembre 1903. Muore il 12 ottobre 1903. Peso gr. 960. Solito reperto.

Inoculazione col filtrato. — 64. *Cavia.* — Gr. 275. Inoculata il 4 ottobre 1903 con 10 cc^3 di filtrato.

65. *Cavia.* — Gr. 250. Idem. Uccise entrambi il 25 dicembre 1903, senza reperto, peso invariato.

Inoculazione di nucleoproteide. — 66. *Cavia.* — Gr. 255. Inoculata il 2 luglio 1903 sottocute. Muore, senza reperto, il 25 agosto 1903, tranne un discreto grado di degenerazione grassa del fegato, e rigonfiamento torbido nei reni.

67. *Coniglio.* — Inoculato nella vena auricolare con mezza *Tursini*, muore istantaneamente col quadro solito il 15 giugno 1903.

Actinomyces Queensland.

Inoculazione sottocutanea. — 68. *Cavia nera.* — Iniezione, il 29 settembre 1902, con dose forte. Morta il 7 ottobre 1902. Forte aumento delle glandole inguinali. Esame culturale negativo.

69. *Cavia nera-macchia rossa.* — Inoculata il 3 dicembre 1902, dose idem. come sopra. Muore il 10 dicembre 1902. Oltre del solito reperto (aumento dell'apparato glandulare) si ha un nodulo nel sottocutaneo nel punto di iniezione, da cui si ha sviluppo aerobio.

70. *Cavia bianca.* — Gr. 230. Inoculata il 6 febbraio 1903 con cultura presa dal nodulo, dose id. come sopra. Muore il 15 febbraio 1903. Peso gr. 250. Reperto negativo: nel sottocutaneo un nodulo da cui, però, i tentativi di innesto non riescono.

71. *Cavia.* — Gr. 230. Inoculata il 16 febbraio 1903, dose id. come sopra. Morta il 24 marzo 1903. Anche in questo caso un nodulo sottocute fatto di un detrito granuloso a poltiglia, da cui gli innesti riescono negativi. Nel fegato si ha una punteggiatura giallastra dovuta ad infarti.

Inoculazione endoperitoneale. — 72. *Cavia nera.* — 29 settembre 1902. Inoculazione endoperitoneale. Morta il 6 ottobre con forte aumento delle glandole meseraiche: poco liquido nel peritoneo. Reperto batteriologico negativo.

73. *Cane lupetto bianco, piccolo.* — Inoculazione endoperitonale per ferita laparotomica di una patina di cultura in agar proveniente dal nodulo cavia N. 69 il giorno 15 gennaio 1903. Muore il giorno 19 gennaio la causa non si può precisare: il reperto del sangue, delle glandole mesenteriche notevolmente aumentate negativo. L'omento è inspessito, raggrinzato, e nelle pliche, presi in mezzo ad un essudato fibrinoso relitti della patina innestata, con traccia ancora di agar evidenti. I germi assumono male i colori, sono in batteriolisi evidente: inutili i tentativi di semina.

74. *Cavia.* — Gr. 225. Inoculata il 5 ottobre 1902. Morta il 15 ottobre. Peso gr. 210, con aumento delle glandole meseraiche, scarso liquido nel peritoneo.

75. *Cavia.* — Gr. 242. Inoculata il 10 ottobre. Uccisa il 30 ottobre. Niun reperto. Peso gr. 237.

76. *Cavia.* — Gr. 235. Inoculata il 25 dicembre. Morta l'8 gennaio 1903. Peso gr. 230. Omento e peritoneo disseminati di minutissimi nodicini, con essudato siero-ematico; glandole enormemente aumentate. Esame del sangue negativo, così dell'essudato e delle glandole, sia istologico che culturale.

77. *Cavia.* — Gr. 258. Inoculata con cultura rilevata dal nodulo cavia N. 69 il 17 dicembre 1902. Muore il 27 dicembre 1902. Peso gr. 235. Niun reperto.

78. *Cavia.* — Gr. 220. Inoculata id. come sopra (77). Muore il 24 dicembre 1903. Peso gr. 200. Essudato siero-fibrinoso. Glandole aumentate. Reperto batteriologico negativo.

Inoculazione endovenosa. — 79. *Cavia bianca.* — Gr. 245. Inoculazione di cultura in brodo 7 gennaio 1903. Muore poco dopo.

80. *Cavia bianca e nera.* — Gr. 235. Inoculata il 16 febbraio 1903. È uccisa il 10 marzo 1903. Nessun reperto.

81. *Cavia bianca e nera.* — Gr. 240. Inoculata il 16 febbraio 1903. Deperisce notevolmente. È uccisa il 6 marzo 1903. Glandole generalmente aumentate. Esame microscopico e culturale del sangue negativo.

Tutte le inoculazioni son fatte con culture prese dal nodulo.

Inoculazione nelle ossa. — 82. *Cane lupetto.* — 24 gennaio 1903. Inoculazione col metodo della esperienza N. 37. Dopo 4 giorni l'arto è tumefatto, caldo e dolente, fluttuante al livello della ferita. Il giorno 30 la ferita si riapre con fuoriuscita di un liquido fatto di un detrito amorfo con elementi cellulari e stafilococchi. Si semina in piastre ma non si hanno altri germi. Con cura adatta l'animale guarisce.

83. *Cane piccolo maltese.* — 30 gennaio 1903. Inoculazione nel femore come sopra. Guarigione per prima. Dopo 10 giorni si riapre la breccia, è piena come di una poltiglia ematica, che asportata e seminata dà resultato negativo, al pari dell'osservazione microscopica, che fa solo rilevare la presenza di un detrito granulare, che però non reagisce alla *Gram.*

84. *Coniglio nero grosso.* — 16 marzo 1903. Inoculazione di 4 cmc. di brodocultura nelle diafisi femorali previa trapanazione. Guarigione per prima. L'osservazione microscopica a distanza rivela integrità perfetta della parte.

Tutte le inoculazioni son fatte con culture rilevate dal nodulo.

Inoculazione nel peritoneo e nel fegato. — 85. *Coniglio a).* — Inoculato nel fegato il 15 agosto 1903. Ucciso il 18 settembre. Nel fegato si rinvengono focolai multipli con reperto batteriologico negativo, in cui l'esame a fresco rivela una poltiglia granulosa con qualche raro leucocita disfatto.

86. *Coniglio b).* — Gr. 1000. Inoculazione il 10 settembre 1903 nel fegato. Ucciso il 28 ottobre con reperto assolutamente negativo. Peso gr. 890. Al 21 settembre peso = gr. 900, 7 ottobre = gr. 950, 21 ottobre = 1200.

87. *Coniglio c).* — Peso gr. 950. Inoculato il 10 settembre nel peritoneo. Peso 21 settembre gr. 890, 7 ottobre gr. 860, 21 ottobre gr. 1200. Ucciso il 27 ottobre 1903. Si trovano piccoli focolai disseminati nell'omento. Glandole meseraiche aumentate. (Utilizzato per le iniezioni di tubercolina).

88. *Coniglio d).* — Inoculato il 5 settembre. Gr. 880 nel peritoneo. Ucciso il 27 ottobre. Peso gr. 800. Niun reperto.

Inoculazione del filtrato. — 89. *Cavia.* — Gr. 260. Si inoculano 10 cc.^{3} di filtrato il 5 giugno 1903. Uccisa il 25 dicembre 1903. Peso gr. 285. Niun reperto.

90. *Cavia.* — Gr. 270. Inoculazione di 10 cc^3, 5 giugno 1903. Uccisa il 25 dicembre 1903. Niun reperto. Peso invariato.

Inoculazione di nucleoproteide. — 91. *Cavia.* — Gr. 240. Inoculazione sottocutanea il 2 luglio 1903. È uccisa, senza reperto, il giorno 30 agosto. Gr. 225.

92. *Coniglio.* — Si inocula un coniglio, morte istantanea col quadro solito.

Actinomyces Madurae.

Inoculazione sottocutanea. — 93. *Cavia avana.* — Inoculazione all'inguine sinistro; dose alta di cultura il 19 settembre 1902. Morta il 27 settembre. Presentava lieve aumento delle glandole inguinali. Culture del sangue negative: niuna traccia dell'inoculazione, tranne un lieve inspessimento.

94. *Cavia bianca.* — Inoculata il 8 dicembre 1902 con dose forte. Morta il 12 dicembre 1902. Si rinviene un piccolo nodulo nel punto di inoculazione, forte aumento delle glandole sottocutanee e meseraiche. Essudato leggermente ematico nel peritoneo. L'esame del nodulo rivela una poltiglia bianco-giallastra, come caseosa, che all'esame microscopico si rivela in gran parte costituita da un detrito amorfo nonchè di filamenti ramificati: innestata si ha cultura pura aerobia di actinomyces Madurae.

95. *Cavia bianca, chiazzata in nero.* — Peso gr. 230. Inoculata il 6 febbraio 1903 con coltura rilevata del nodulo proveniente dall'esperienza 94. Muore il 22 febbraio 1903. Peso gr. 205. Si ha sviluppo aerobio dal nodulo sottocutaneo.

96. *Cavia bianca e nera.* — Inoculata colla coltura derivata dal nodulo della cavia dell'esperienza 94 il giorno 16 febbraio 1903. Muore il 24 febbraio 1903 con reperto negativo.

N. B. Tutte le inoculazioni furon fatte con dosi molto alte.

Inoculazione endoperitoneale. — 97. *Cavia.* — Inoculata il 19 settembre 1902. Morta il 26 settembre. Peritonite sierosa con qualche noduletto biancastro nell'epiploon. Reperto batteriologico negativo.

98. *Cavia.* — Gr. 230. Si inocula il 20 dicembre 1902 con cultura dal nodulo dell'esperienza 94. Muore con reperto negativo il 2 gennaio 1903. Peso gr. 218.

99. *Cavia.* — Gr. 220. Inoculata il 20 dicembre 1902. Muore con reperto negativo il 2 gennaio 1903. Peso gr. 218.

100. *Cavia.* — Gr. 220. Inoculata come sopra il 20 dicembre 1902. È uccisa il 6 gennaio 1903. Deperimento grave. Peso gr. 180. Aumento delle

glandole. Degerazione grave nel fegato, nei reni. Esame del sangue microscopico e cultura negativi.

101. *Cavia.* — Gr. 250. Inoculata il 25 dicembre 1902. Muore il 3 gennaio 1903 presentando solo lievi aderenze tra le anse intestinali; omento raggrinzato e aderente.

102. *Cavia.* — Gr. 230 Inoculata il 2 febbraio 1903 con cultura del nodulo della cavia 96. Muore, con reperto negativo, il 2 marzo 1903. Peso gr. 205.

103. *Cavia.* — Gr. 245. Inoculata come sopra il 20 febbraio 1903. È uccisa nel marzo 1903. Reperto negativo, solo la glandola è leggermente aumentata. Peso gr. 240.

Inoculazione endovenosa. — 104. *Cavia rossa, muso bianco.* — Inoculata il 9 gennaio 1903. Peso gr. 260. Muore il 15 gennaio 1903. Lieve aumento dell'apparecchio glandolare. Peso gr. 230.

105. *Cavia bianca.* — Inoculata il 9 gennaio 1903. Uccisa il 18 gennaio 1903 senza reperto. Peso invariato gr. 215.

Inoculazione nelle ossa. — 106. *Cane da caccia tabacco.* — Si opera col metodo dell'esperienza n. 87, il 27 febbraio 1903 all'arto anteriore sinistro, all'estremo epifisario. Discreta reazione periostale. Dopo 16 giorni si incide di nuovo la ferita cutanea, guarita per prima, il periostio ed i tessuti parostali sono edematosi, vengon rimossi; la breccia ha un contenuto a poltiglia giallo-bruna, che all'osservazione microscopica non dà che residui di elementi e un detrito amorfo polverulento. Innestato si ha reperto negativo: il residuo è inoculato nel peritoneo ad una cavia, che a distanza di 20 giorni non presenta alcuna lesione. Il cane morì poco dopo per altro intervento: ancora rimaneva un seno fistoloso che va su un frammento osseo necrotico le cui granulazioni, osservate microscopicamente, si presentano col carattere di una flogosi semplice.

107. *Coniglio grosso bianco.* — 18 marzo 1903. È inoculato in una diafisi femorale. Guarigione per prima. Reperto istologico a distanza negativo.

Inoculazione nel peritoneo e nel fegato. — 108. *Coniglio a).* — Inoculazione nel fegato il 15 agosto 1903. Gr. 850 il 5 settembre 1903. Peso gr. 670. Presenta il fegato con focolai multipli grandi quanto da un grano fine ad un piccolo cece.

109. *Coniglio b).* — Inoculazione nel fegato. 10 settembre. Peso gr. 760. Ucciso il 28 ottobre. Affetto da tenia fusiforme. Peso gr. 640. Al 12 ottobre 1903 pesava gr. 760. (Utilizzato per la iniezione di tubercolina).

110. *Caniglio c).* — Inoculazione nel peritoneo il 10 settembre. Peso gr. 900. Ucciso il 28 settembre. Tutto il peritoneo e l'omento disseminati di piccoli nodicini perlacei, trasparenti. Il 6 ottobre pesava gr. 710; il 26 ottobre gr. 870. Utilizzato per la iniezione di tubercolina.

111. *Coniglio d).* — Inoculazione nel peritoneo il 5 settembre. Peso gr. 1200, Ucciso il 28 ottobre. Senza lesioni, peso gr. 1100.

Inoculazione del filtrato. — 112. *Cavia.* — Gr. 240. Inoculazione di 10cc³ di filtrato il 5 giugno 1903. Uccisa il 25 dicembre 1903. Nessun reperto.

113. *Cavia.* — Gr. 255. Inoculata come sopra. Uccisa come sopra. Peso gr. 230. Senza reperto.

Inoculazione di nucleoproteide. — 114. *Cavia.* — Gr. 260. Inoculazione sottocutanea il 2 luglio 1903. È uccisa senza reperto. Peso invariato: escara necrotica nel punto d'iniezione.

115. *Coniglio.* — 15 giugno. Inoculato un coniglio nella vena auricolare si ha morte istantanea col quadro caratteristico.

* * *

Il modo di comportarsi di questi 5 germi negli animali di esperimento è identico: la loro patogenicità è in rapporto colla quantità dei germi e colla sede d'inoculazione. Che sia in rapporto colla quantità dei germi si desume dalla morte prodotta in un tempo relativamente rapido con alte dosi inoculate sottocutaneamente, in paragone delle inoculazioni in altre parti con dosi ordinarie; e la dose ordinaria agisce variamente sia che venga inoculata nel peritoneo o direttamente nel sangue; nel peritoneo la morte è più rapida, laddove nel sangue per lo più l'inoculazione riesce inefficace e l'animale sopravvive senza esser molto turbato nelle sue condizioni generali. I tipi anatomopatologici sono varî nelle loro manifestazioni macroscopiche, si va dal tipo marantico puro, al tipo a localizzazioni multiple, talora tanto numerose e di piccole proporzioni da prendere addirittura il carattere delle pseudotubercolosi: vedremo in prosieguo alla stregua dei preparati microscopici quale valore sia da assegnarsi, in realtà, a questi ultimi tipi con parvenza di localizzazione.

Il tipo marantico lo si ha tanto nelle inoculazioni sottocutanee, quanto nelle endoperitoneali, prevale però nelle sottocutanee; il focolaio d'inoculazione talora è visibile anche a distanza di tempo, mentre talora scompare rapidamente, come è di solito nel peritoneo non residuandone che aderenze e raggrinzamenti omentali, e talora senza traccia, mentre sottocute residuano inspessimenti più o meno rilevanti; le glandole sono generalmente aumentate e le viciniori addirittura

con carattere caseoso, si ha degenerazione grassa negli organi, milza ora aumentata ora no, rigonfiamento torbido nei reni, di solito deperimento più o meno accentuato in ragione della durata dell'animale. Il tipo a localizzazioni multiple ed il pseudo-tubercolare, per quanto rari ogni volta, sono addirittura eccezionali nelle iniezioni sottocutanee e nelle endovenose, una sola volta in entrambi coll'actinomyces *Zopfi*. Nelle ossa niun effetto, i germi eran rapidamente distrutti; negli organi si hanno localizzazioni che a distanza o vanno incontro a guarigione residuando cicatrici fibrose ovvero permangono, con il carattere della molteplicità nell'organo stesso e nell'omento, anzi il reperto positivo più costante fu dato da queste iniezioni locali negli organi.

Queste lesioni macroscopiche non variano in fondo da quelle ottenute con germi consimili da altri autori, in base alle cui ricerche oggi generalmente si ammette che gli actinomyces agiscano in due guise fondamentali, per intossicazione e per invasione. Con tale deduzione concorda l'aspetto anatomo-patologico grossolano delle lesioni morbose; ma è studiando più da vicino e più sistematicamente i fatti mano a mano che si svolgono alla stregua della ricerca istologica e batteriologica, che queste idee van molto modificate, con criterî più razionali, e più rispondenti al vero. Io, infatti, nel gran numero di animali su cui sperimentavo, non sapevo rendermi conto di molti fenomeni; per qual ragione, per esempio, il tipo a localizzazione, il pseudo-tubercolare, che pure dobbiamo ritenere come l'espressione squisita del parassitismo, in una data serie si presentava sporadicamente, ad intervalli vari, indipendentemente da qualsiasi ragione etiologica come sarebbe l'esaltazione dei germi coi passaggi negli animali ed altro, la predisposizione artificialmente o naturalmente conferita agli animali di esperimento, e si presentavano anche quando l'azione dei germi era meno efficace? E perchè questi, pur offrendo un tal quadro anatomo-patologico nella estensione più grave e nell'intensità maggiore, sopravvivevano una vita relativamente buona, e qualche volta dopo i primi periodi aumentavano fin anche di peso? Come conciliare que-

sto con manifestazioni in cui si affermava una natura morbosa squisitamente invadente.

E queste obbiezioni sorgono naturali non solo dall'osservazione dei miei diarii, ma eziandio dalla lettura di quelli di molti altri autori che degli actinomyces si occuparono sperimentalmente, e che parlarono di localizzazioni e di pseudo-tubercolosi.

Allorchè si fa l'inoculazione sottocute, in 2ª e 3ª giornata, si determina nel sottocutaneo una modica infiltrazione, che van mano a mano circoscrivendosi fino ad acquistare una delimitazione abbastanza netta da dare la parvenza di una forma nodulare che si palpa attraverso la cute con una consistenza molle, elastica. Sezionando uno di questi noduli ne esce un contenuto denso, cremoso, quasi caseoso, che all'esame microscopico a fresco si rivela esclusivamente costituito da una parte granulare a granuli di varia grandezza, alcuni con aspetto bacillare o coccaceo, qualche raro leucocita degenerante e filamenti ramificati colorabili più o meno nettamente o non colorabili affatto. In prosieguo siffatti noduli, dopo un tempo vario, talora molto precocemente, subiscono una riduzione notevole, fino a scomparsa completa, non residuando nel sottocutaneo che un ispessimento fibro-connettivale, e questo mentre la parte filamentosa non si colora più o va addirittura scomparendo. Talora il nodulo non si forma affatto ed il materiale di inoculazione scompare rapidamente senza lasciare traccia di sè. I germi possono mantenersi vitali fino al 10° giorno ed io potei costatar ciò per l'actinomyces *Zopfi*, per l'actinomyces *Queensland*, e per l'actinomyces *Madurae*, che potè essere ripreso due volte dai noduli sottocutanei sempre per via aerobia, riuscendo le culture anaerobie costantemente negative; il più delle volte però non ostante la precocità del reinnesto si ha risultato negativo, e corrispondono all'esame microscopico assenza completa di filamenti, o filamenti che prendono poco o nulla i colori in evidente batteriolisi. I germi dunque muoiono nel focolaio stesso d'inoculazione, e la morte è quasi sempre precoce. Nè le culture rilevate nei casi di sopravvivenza dei germi si distinguono morfologicamente o per il modo di com-

portarsi degli animali dalle culture originali, chè anzi qualche volta sembrano quasi aver subìto un' attenuazione, e questo fatto era stato costatato anche da altri, così il *Gasperini*. L'esame istologico, nei preparati di queste forme nodulari, come si può vedere anche dalla fig. n. 1, ci mostra una raccolta esclusivamente fatta di un materiale granuloso, con filamenti ramificati, senza alcun carattere che possa ravvicinarla neanche lontanamente al pus, circondata da una zona di granulazione, che mentre nei suoi strati più interni è prevalentemente costituita di leucociti, di cui quelli in immediato contatto colla raccolta presentano evidenti note degenerative, perifericamente si ha organizzazione in connettivo, ricco di vasi neoformati, che protendono verso la raccolta circondati di elementi giovani di infiltrazione e la frazionano, di guisa che si ha in complesso l'aspetto come di tante concamerazioni scavate in seno ad un tessuto di granulazione che sequestra il contenuto granuloso e lo riassorbe, come si desume dai fatti di fagocitosi evidenti anche a distanza nelle parti più periferiche. I tessuti all'intorno sono perfettamente normali. Il fenomeno in fondo non va al di là di una semplice reazione di difesa e di ricostituzione, e non vi è accenno di progressività nelle manifestazioni patologiche. Mai nè a fresco, nè in sezioni potei costatare presenza di clave.

Qualche volta è questo l'unico fatto che si presenta negli animali in rapporto diretto coll'azione dei germi, prescindendo quindi dalle panadenopatie a tipo iperplastico, e dalle degenerazioni degli organi riferibili a processi di intossicazione, nelle quali lesioni degenerative è appunto da rintracciare la causa della morte a distanza.

Senonchè molte volte, le glandole viciniori hanno un aspetto caratteristico, che le differenzia dalla semplice iperplasia; e si presentano non solo aumentate di volume ma con focolai più o meno grandi fatti di detritus, in guisa da dare una lontana parvenza di caseosità. L'esame microscopico a fresco ci dà leucociti disfatti, un detrito granuloso e filamenti ramificati che si colorano appena o non si colorano affatto, però qualche volta questi mancano, e si ha solo detritus:

l'esame culturale a sua volta riuscì sempre negativo, anche quando dal punto di inoculazione venivano ricavati i germi. Nei preparati in sezioni, la glandola si presenta oltremodo ricca di elementi, e qua e là degli spazî ripieni di un detrito granulare, sulla cui genesi non cade dubbio, data l'osservazione di punti in cui sono ancora visibili filamenti microbici, talora ramificati, in frammentazione, che possono assumere i colori di *Gram* ma in modo imperfetto, mentre i granuli stessi mostrano di reagire, per quanto debolmente, alla *Gram* stessa. Attorno gli elementi linfoidi sono maggiormente addensati, e presentano non il fenomeno della caseificazione, ma fatti di carioressi e di plasmolisi, per cui il nucleo si riduce ad ammassi granulari fatti di detritus cromatico, e son questi elementi necrotici che dànno alla glandola quell'aspetto a focolai multipli, talora fusi a costituirne uno solo grande che prende molto del tessuto glandolare.

Vere cellule giganti io non ne ho osservate mai; a meno che non si vogliano erroneamente interpretare come tali quei grandi elementi polinucleati, il cui significato istologico e filogenetico è ben diverso. I caratteri microscopici, e le prove culturali del detrito ne attestano che in quei focolai i germi non hanno più i caratteri vitali, vi sono essi arrivati come scoria, come cadaveri, ovvero ancora viventi, per quanto affievoliti nella loro vitalità. In tal caso è lecito pensare che in prosieguo sieno stati distrutti mercè i poteri di difesa di cui sono fornite le glandole, come ben dimostrò uno dei nostri, il *Perez*, in una sua memoria sui ganglî linfatici nelle infezioni.

L'uno e l'altro sono possibili, in ogni modo quel che è certo è che nelle catene gangliari più prossime questi germi trovano la fine e che il fatto anatomico da noi constatato, il quale ha un valore puramente reattivo, non ci permette di parlare di glandole caseose come si legge in vari autori.

Il quadro anatomopatologico da noi descritto, focolaio locale e adenopatia viciniori è il più frequente a riscontrarsi, e risponde del resto a quanto avviene anche nelle inoculazioni endoperitoneali; il materiale di inoculazione anche qui è incistato, incapsulato in un tessuto di neoformazione che so-

stituisce l'essudato fibrinoso che in primo tempo si riscontra tutt'attorno alla massa granulare, che sta lì a rappresentare il relitto del materiale di inoculazione, e si formano così noduli grandi anche più di un cece che lasciano intravedere un contenuto giallo-cremoso alla sezione con i caratteri soliti, che si rivelò sterile alle prove culturali ed ai tentativi d'innesto, anche a breve distanza dall'inoculazione (4-5 giorni). Qui anzi pare che la morte dei germi sia più rapida che non nel sottocutaneo; come fatti secondari all'inoculazione si ha talora la formazione di nodicini miliariformi, grigiastri, perlacei diffusi lungo l'omento ed anche sul peritoneo e focolai sul fegato. Il tipo anatomico, però, non varia da quanto ci fu dato osservare nelle glandole; e la osservazione accurata ci porta a concludere che la loro formazione corrisponde sempre alla presenza di depositi granulari, in via di riassorbimento, con tracce di filamenti nei primi periodi, in disgregazione, in via di riassorbimento; sono ammassi di linfociti mono- o polinucleati che si formano tra le pagine dell'omento, e che man mano sono sostituiti dalla formazione connettivale che viene dagli elementi fissi del connettivo e degli endoteli vasali, che in ultimo danno quegli inspessimenti circoscritti, quelle duplicature, quelle aderenze da noi notate macroscopicamente. Questa sostituzione però avviene in un tempo variabilissimo e si può, ad una notevole distanza dall'inoculazione, ancora riscontrare i noduli fatti di linfociti, fra cui però si distinguono elementi di natura connettivale, che però mai vidi assumere l'aspetto epitelioide; siamo ben lungi dalla costituzione tipica del tubercolo, e cellule giganti coll'aspetto loro caratteristico mai mi fu dato di trovarne; vi erano degli elementi grandi a più nuclei, quelli stessi che si ritengono derivati dalla fusione dei leucociti e che da alcuni sono interpretati come forma di resistenza nella lotta col parassita, ma che non hanno nulla della cellula gigante caratteristica. E nel fegato, dove probabilmente i germi erano giunti lungo la radice della porta, la costituzione dei noduli era identica e mai riscontrai partecipazione attiva delle cellule epatiche, che presentavano solo fatti degenerativi in prossimità della granulazione. Gli stessi fatti

anatomopatologici si riscontrano nella iniezione endovenosa colla *Zopfi*, l'unica che ci diede resultato positivo: nelle iniezioni nel fegato il fatto è ancora più accentuato nel senso da noi descritto in precedenza; sono larghi focolai dove si addensa il materiale di inoculazione, fra loro comunicanti per vie tracciate nello spessore del parenchima epatico ed ovunque le note istologiche son le stesse, quelle di una raccolta esclusivamente granulosa, con granuli che reagiscono, per quanto in modo imperfetto alla *Gram*, limitata da una zona di infiltrazione; e nei preparati rilevati dalla *Zopfi*, dalla *Beretsnew* e dalla *Queensland*, in mezzo ai granuli si avevano forme rigonfie a clava, alcune corte bacillari, ad ammassi in cui la tendenza alla disposizione raggiata è evidente, laddove altre più lunghe, del pari rigonfie a clava, altre filamentose, in cui però la ramificazione non era dimostrabile, che reagiva perfettamente alla *Gram* (vedi fig. n. 2). E questa diffusione dell'inoculazione nel fegato spiega facilmente, colla penetrazione in circolo, la presenza dei noduli omentali, che potrebbe essere del resto riferita anche a materiale versato nel peritoneo; ed ognuno comprende come debba un tale aspetto macroscopico distinguersi da una localizzazione vera di processo, e quanto avremmo errato se contentandoci dell'osservazione grossolana avessimo parlato di pseudotubercolosi o quanto meno di forme ascessuali.

Quello che io nego, quindi, in base ai miei reperti è il carattere di invasione, ammesso quasi esclusivamente da *Sabrazés* e *Rivière* ed associato all'intossicazione da altri (*Lombardo*) nelle forme morbose sperimentali con i miei germi; e quei tipi anatomici da me descritti, così affini macroscopicamente ed istologicamente al pseudotubercolo non sono da interpretarsi come una manifestazione attiva e progressiva del morbo, non rappresentano che un fatto di difesa per parte dello organismo per liberarsi di germi non più vitali o per lo meno a vitalità di molto ridotta, data la transitorietà e la precarietà loro nell'organismo vivente. Nella sua essenza un tal fatto non diversificherebbe in nulla dalle osservazioni cliniche constatate dal *Cornil* e *Tupet*, nonchè dai resultati sperimentali ottenuti

da altri autori con i mezzi più svariati (polveri inerti, parassiti animali, ifomiceti) e fra tali autori ricordo qui il *Martin*, *Wolkow*, il *Grohe* e *Block*, il *Carini*. Ora io non so se quanto ho riscontrato con questi actinomicex possa estendersi ad altri, cui vennero attribuite forme pseudotubercolari, ma in questo mi conforta anche l'osservazione di *Beretsnew*, le cui autopsie ed i cui reperti istologici portano alle mie stesse conclusioni, oltre dell'analogia perfetta fra le lesioni da me riscontrate e quelle riferite dagli autori. Nè vale l'obbiezione che potrebbe esser mossa dall'avvenuto isolamento dei germi dalle varie lesioni, giacchè in generale tale isolamento ha luogo sempre molto per tempo ed al massimo potrebbe deporre per una maggior resistenza.

Siamo quindi ancora ben lungi dalla certezza di potere raggiungere l'attecchimento definitivo di questi germi negli animali di esperimento in guisa da poter riprodurre la fase parassitica a localizzazione, che si avvera nell'uomo ed in genere nei processi morbosi primitivi. Il quadro clinico quindi è una intossicazione pura e semplice, che può portare più o meno rapidamente la morte a seconda della intensità e della sede di inoculazione, ovvero può l'animale sopravvivere alla scarica tossica ed in tale caso o si termina col ristabilimento completo ovvero colla morte tardiva per le lesioni prodotte negli organi dal veleno stesso.

Circa la natura di questo veleno possiamo escludere subito in base alle nostre esperienze coi filtrati che si tratti di veleni esogeni o tossine, il veleno ha quindi da ricercarsi nella costituzione stessa del corpo batterico e senza dubbio larga parte va data fra le proteine ai nucleoproteidi che io riuscii ad estrarre col metodo di *Lustig*. Ed i resultati ottenuti confrontati con quelli avuti dal *Lustig* stesso, e dalla sua scuola (*Galeotti*, *Federici*), che tanta parte ha avuto nella conoscenza di questi veleni primari, depongono per un nucleoproteide in tutti ad azione tossica bassa, in guisa che si ha bisogno di alte dosi per potere osservare il quadro caratteristico dei nucleoproteidi sia che venga portato direttamente nel sangue, ovvero nel cellulare sottocutaneo. Qui caratteri-

stica è in alcuni animali l'azione locale flogogena escarizzante, preceduta da infiltrazione ed edema, che dà al tessuto un aspetto gelatinoso, infiltrazione ed edema cui spesso in altri animali si limita l'azione stessa del veleno e che risolvono in inspessimenti fibro-connettivali: i soggetti di esperimento per riguardo alla resistenza mostrarono una grande variabilità o non ne risentivano affatto, ovvero morivano in marasma con degenerazioni gravi negli organi; insomma è il quadro generale così bene descritto dal *Galeotti* e dal *Federici* per i varii nucleoproteidi che si ripeteva nel caso nostro, come invariato era il quadro allorchè il nucleoproteide agiva direttamente sul sangue; e per quanto non abbia seguito il fenomeno in tutti i suoi particolari anatomo-patologici perchè esorbitava dal mio obbietto potei costatare all'autopsia una stasi generale, stravasi di sangue negli organi, iperemia intensa cerebrale.

Studiato così in tutti i suoi particolari il modo di comportarsi di questi germi negli animali di esperimento mi sia permesso di ritornare su di una questione morfologica, da me accennata, per indagare qual luce possano in essa portare le mie esperienze, intendo con questo riferirmi alla questione dei rigonfiamenti clavati. Ognuno sa quanto grandi siano i dispareri in proposito: per il *Bostroem* sarebbero dovuti ad una degenerazione speciale della guaina del fungo (*gallerterung*) sia lungo il decorso, sia all'estremo del filo: si avrebbe la formazione di una sostanza gelatinosa che può sempre più divenire consistente ed allora il filo centrale si distrugge e la clava si distacca rendendosi libera e rappresentando un elemento morto degenerato.

Per il *Gasperini* invece avrebbero un significato altamente vitale di resistenza e di conservazione, e sarebbero date dall'espansione di tutto il filo micelico, la cui membrana lo limita all'esterno come normalmente, e la loro comparsa sarebbe in diretto rapporto colla lentezza di decorso della malattia e col prevalere del tipo neoplastico, per la difficoltà opposta al suo accrescimento ed alla sua vitalità nel tessuto che lo circonda, e la disposizione raggiata sarebbe inerente al decorso anfigeno. Queste due sono le opinioni dominanti,

alla idea di *Bostroem* si accostano con alcune varianti gli ultimi che hanno scritto sull' argomento, il *Mertens* ed il *Polverini*, il quale ritiene che la clava non sia che un aggregato di micelii degeneranti. Alla dottrina, diremo così, vitalista si accostano invece lo *Schultze* ed il *Lubarsch*, senonchè il *Lubarsch* differisce nell' interpretazione del fenomeno vitale, in quanto assevera trattarsi di un tentativo del micromiceta verso tipi superiori, cui è legato geneticamente, verso l' asco, e definisce quindi la clava una forma abortiva, che è proprietà quasi generale di tutto il gruppo e dovuta al processo localizzantesi.

A questo punto era la questione quando io facevo le mie esperienze. Per l' interpretazione del fatto io ricordo che mai nelle culture io ebbi forme clavate nette; solo nella *Beretsnew* si ha un qualche cosa di simile, ma che ne lascia dubbiosi per una designazione recisa come clava. Mai ne rinvenni in tutti i noduli, in tutte le glandole, unicamente si ebbero nell' inoculazioni locali, nel fegato. L' organo quindi, come già aveva riscontrato il *Lubarsch*, sembrerebbe avere un certo valore nella produzione di queste forme; per quanto l'averle ottenute tre sole volte colla *Berestnew*, colla *Zopfi* e colla *Queensland*, avendo la certezza che le culture originali ne erano prive, e l'avere avuto tutte le altre volte cogli stessi germi o con germi differenti esito perfettamente negativo, mi dice che anche qui il fatto può rivestire il carattere dell' eccezionalità. A differenza del *Lubarsch* però, il quale parla di zone epitelioidi e di cellule giganti io ho trovato queste forme in mezzo alla massa granulare che stava lì a rappresentare come *caput mortuum* i residui del materiale di inoculazione, evidentemente degenerante, tanto è vero che mai riuscii nei tentativi di cultura e nei tentativi di innesto in animali, indipendenti dai tessuti circostanti, grandi, isolate, come frammenti troncati dal micelio primitivo, ovvero più piccole con tendenza all' aggruppamento raggiato.

Certo molti di questi dati deporrebbero per un fenomeno di degenerazione, tanto più che se realmente avessero un valore di resistenza o di conservazione non si comprende perchè non sarebbero poi capaci di riprodurre dopo la forma vitale,

fatto questo che non solo nei miei esperimenti si ritrova, ma eziandio, nel processo proprio actinomicotico genuino; ma dovrebbe essere una degenerazione speciale, *sui generis*, giacchè mai si riscontra nei processi degenerativi in *vitro* e negli animali, fuori che negli organi ed ecco che l'ipotesi comincia ad essere troppo speciosa ed a perdere della sua naturalezza. E in mezzo a queste tendenze contrarie io credo ancora accettabile l'idea del *Lubarsch*, che si tratti cioè di un fenomeno vitale evolutivo incompleto in quanto rappresenta lo sforzo massimo del micromiceto per conservarsi, sforzo che mira a forme più durature di tipi superiori legati geneticamente agli actinomyces, ma che non raggiunge in definitiva lo scopo e si arresta ad un certo punto della sua evoluzione e termina colla degenerazione.

Conclusioni.

1° Il gruppo di esseri designati col nome di streptotrix, o più precisamente, secondo noi, di actinomyces, mostra parentela intima colla classe degli ifomiceti, e va individualizzato da quello delle batteriacee propriamente dette, così come si intendono sinora; per la differenziazione e la identificazione delle varie specie che vi appartengono non basta la sola prova morfologica; occorre procedere anche a varie prove biologiche.

2° Dai particolari morfologici più importanti rilevati in queste forme resulta:

a) che le forme articolate, anzichè essere considerate secondo il concetto del *Grimm* come involutive, son forme vitali importanti per la conservazione e la riproduzione della specie; e la formazione dei metameri è sempre preceduta da una differenziazione granulare in seno al protoplasma;

b) che le forme gonidiacee si originano per segmentazione aerogena e non vanno confuse con le forme corte e tozze che ricordano cocchi o coccobatteri facili a trovarsi nelle colture vecchie degli actinomyces alle quali, secondo noi, è da riferirsi un significato esclusivamente involutivo;

c) che dei cinque germi da noi presi in esame un solo,

l'actinomyces *Beretsnew* presentò nelle culture giovani, vitali, rigonfiamenti ovalari, clavati come espansioni del micelio con caratteri strutturali e tintorî speciali, ma che per volume, caratteri istologici, non hanno nulla di comune colle clave dei granuli actinomicotici; tali rigonfiamenti, per quanto molto affini ai rigonfiamenti ovalari degli ifi oidici han significato oscuro;

d) le clave potersi bensì riprodurre inoculando direttamente gli actinomyces negli organi, però un tal fatto riveste sempre un carattere di eccezionalità ed è da interpretarsi con grande verisimiglianza come un fenomeno vitale, evolutivo, ma incompleto, che fallisce allo scopo e termina colla degenerazione.

3° Le ricerche sull' agglutinamento dei nostri actinomyces e sulle relazioni tra questi e il bacillo della tubercolosi, oltre della reazione colorante riuscita negativa, hanno portato a queste conclusioni:

a) che è bensì possibile ottenere negli animali dei sieri agglutinanti gli actinomyces, coi quali sono stati infettati, e solo quelli; ma nessuno di questi sieri agglutina il bacillo della tubercolosi;

b) che gli animali infettati dai vari actinomyces reagiscono negativamente alla prova della tubercolina, contrariamente alle vedute dello *Zupnich.*

4° Dal punto di vista della loro azione patogena si può affermare:

a) che sperimentalmente siamo ancora ben lungi dalla certezza di potere raggiungere l' attecchimento, in guisa da poter riprodurre la fase parassitica, a localizzazione, che si avvera nell' uomo ed in genere nei processi morbosi primitivi;

b) che gli animali muoiono in virtù di un veleno ad azione marantica, non di natura esogena e quindi da ricercare nel corpo batterico e con tutta probabilità, da quello che resulta dalle nostre ricerche, per l' azione del nucleoproteide, per quanto a potere tossico non rilevante;

c) le cosidette localizzazioni a focolai o disseminate, pseudo-tubercolari, oltre di essere accidentali non rappresentano una manifestazione attiva e progressiva del morbo, ma

unicamente un fatto di difesa per parte dell' organismo onde liberarsi da' germi non più vitali o per lo meno a vitalità molto ridotta, essendo fuori di dubbio la transitorietà e la precarietà loro nell' organismo vivente e la non riproducibilità *in vitro* e negli esperimenti: e ciò in analogia perfetta a quanto altri autori (*Carini*, *Grohe* e *Block* ecc.) ottennero con polveri inerti, ifomiceti, ecc.);

d) tali deduzioni fondate sui reperti anatomo-patologici, culturali e di innesto, probabilmente vanno estese a quasi la generalità dei processi a localizzazione e pseudo-tubercolari descritti degli AA. con germi simili a quelli da me studiati.

27 aprile 1904.

Bibliografia.

Cohn, Untersuchungen uber Bakterien. (Beit. z. Biol. d. Pflanzen, 1875).

Harz, Actinomyces bovis, ein neuer Schimmel in den Geweben des Rindes. (Jhrb. d. Thierarzneischule zur München, 1877-1888).

Bostroem, Beitr. zur path. Anat. u. Allg. Pathol. von Ziegler. (Bd. 9, Untersuchungen über Actinom. des Menschen. Ziegl. s' Beitr. 1890).

Rossi-Doria, Su di alcuni strept. dell' aria, 1891.

Kruse, Die Microrganisme, 1896.

Lakner-Sandoval, Ueber Strahlenpilze. (Diss. in 1898).

Gasperini, Su di una nuova specie appartenente al genere strept. Cohn. (1891. Soc. tosc. di sc. natur.).

—— Recher. morph. et biol. sur un microrg. de l'atmosph. le str. Foersteri Cohn. (Annales de micrographie, 1890).

—— Ulteriori ricerche sul gen. strept. (Riv. gener. ital. di clin. medica, 1892).

—— Ric. morf. e biol. sul gen. act. Harz, come contributo allo studio delle relative micosi. (Ann. d' ig., 1892).

—— Ulteriori ricerche sul genere actinomyces Harz. (Soc. tosc. di Sc Nat., 1894).

Gasperini, Sul potere patogeno dell' actinomyces albus.... (Soc. tosc. di Sc. Nat., 1895).

—— Nuove ricerche sull' actinomicosi sperimentale. (Ann. d' Ig., 1896).

Seauvageau e Radais, Sur le genres cladothrix, streptothrix, actinomyces et description de deux streptothrix nouveaux. (Ann. Pasteur, 1892).

Johne, Die actinomykose oder Strahlenpilzerkrankung. (Zeit. f. Thiermed., 1881).

Neukirch, Ueber Strahlenpilze. Strassburg, 1902.

BERETSNEW, Die actinomik. und ihre erreger. (Diss. Moskow, 1897).
Ueber pseudoactinomykose. (Zeit. f. Hyg., 29).
DOMEC, Contribution à l'étude de la morphol. de l'actin. (Arch. de méd. exper. et d'anat. pat., 1892).
HAYO BRUNS, Zur Morphol. des actinomyc. (Centr. f. Bakter., XXVI).
PONCET e BERARD, Traité clinique de l'actinomyc. humain, 1898.
FRIEDRICH, Ueber strahlenpilzähnliche Wuchsformen des tuberkelbacillus im Thierkörper. (Deut. med. Woch., 1891).
BABÉS, Zeit. f. Hyg., 20.
BABÉS e LEVADITI, Arch. de Méd. experim., 1898; Compt. rend. acad. d. sc., XIV, 1897.
BRUNS HAYO, Ein Beitrag zur pleomorphie der Tuberkelbac. (Diss. Strassburg, 1895).
FISCHEL, Untersuchun. über Morphol. und Biol. des Tubercul. erreg. Wien., 1893.
MAFFUCCI, Ueber Geflügel Tuberculose. (Zeit. f. Hyg., 1892; Centr. f. allg. Path., 1890).
OTTO SCHULTZE, Zeit. f. Hyg., 1899.
LUBARSCH, Zur Kenntniss der Strahlenpilze. (Zeit. f. Hyg., 1899).
ERNST FUCHS, Ueber Farbarkeit der strept. nach meth. der Tuberkelbacillen farbung. (Centr. f. Bakter., 1903).
ZUPNIK in FUCHS.
BUCHOLTZ, Ueber menschenpathogene Streptothrix. (Zeit. f. Hyg., 1897).
SILBERSCHMIDT, Ueber actinomykose. (Zeit. f. Hyg., 1901).
AFFANASIEW, Ueber die Klin. Micr. und bakter. der Actinom. (Centr. f. Bacter., 1888).
ALMQUIST, Untersuchungen über einige Bakteriem gattungen mit Mycelien. (Zeit. f. Hyg., 1890).
ISRAEL e WOLFF, Arch. Virchow, 74, 75, 95, 96.
SAWTSCHENKO, Bacillare pseudoact. (Russ. Arch. von Podwyssotzky, 1896).
TCHTEGLOW, Medicinskoye Obosrenie, 1897.
SABRAZÈS e RIVIÈRE, Semaine médicale, 1895
FERRE e FAGUET, Mercredi médicale, 1895.
DUBOIS SAINT SEVERINE, Sur une conjonctivite streptothricique etc.... (Semaine médicale, 1895).
TERNI, Actin. lacertae. (L'ufficiale sanitario, 1896).
THYRY, Bacillus et Cladotrix polycromes. (Arch. de physiol., 1897).
HESSE, Deut. Zeit. f. Chir., 34.
GARTEN, Deut. Zeit. f. Chir., 41.
LEVY, Centr. f. Bakter., 26, 1899.
BRUNS, Idem.
KRAUSE, Idem.
STERNBERG, Wien. Klin. Wochens., 1900.
ROSEMBACH, Ueber das Erysipeloid. (Arch. f. Klin. Chir., 1887).

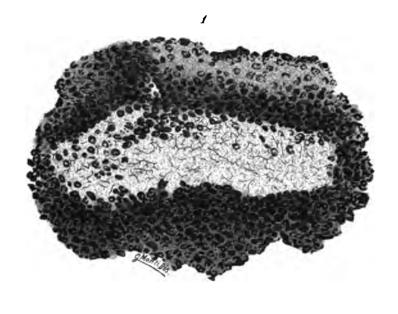
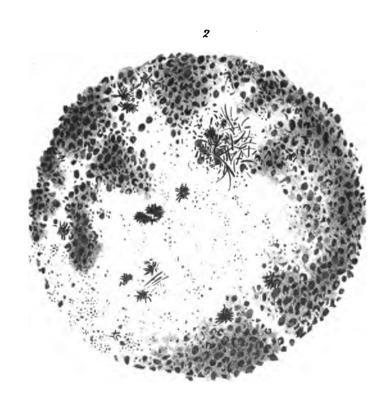
NAUNYN, Ein fall von Chorea etc.... (Baumgarten's Jhrb., 1888).
RABE, Ueber einen neuentdecklen path. microrg. beim Hund. (Berliner thierärztl. Woch., 1888).
MACÈ, Sur les caractères de culture du clad. dichot. (Comp. rend. de l'Acad. des Sc., 1888).
EPPINGER, Ueber eine neue path. clad. (Zeigler Beitr. zur path., 1890).
FAYDEAU, The morph. of the Actinomyc. (Brit. med. journ., 1889).
BANG, Omaarsagen til lokal Nekrose. (Baumgarten's Jhrb., 1892).
SCHMORL, Ueber ein path. faden bact. (Zeitschr. f. Thiermedizin, 1894).
M. RUIZ CASABÒ, Descricion de un Cladotrix cromogeno. (Ctbl. f. bact., 17).
TERNI, Eine neue art von Actin. (Mittheil. XI Congr. int. in Rom., 1894).
GARTEN, Ueber einen beim Menschen chron. Eiterung. (Deut. f. Ch., 1895).
PETRUSCHKY, 15° Congr. f. inn. med., 1897.
KRUSE e PASQUALE, Zeit. f. Hyg. u. infektionskr., 16.
SCHÜRMAYER, Centr. f. Bakter., 1900.
EDINGTON, A further description of the Bacil. scarlatinae. (Brit. med. Journ., 1887).
HERMANN BUCHOLTZ, Zeit. f. Hyg., 24.
FLEXNER, The Journ. of experiment. medic., 1898.
SCHEELE e PETRUSCHKY, Verhand. XV Congr. f. inn. Med., 1897.
DOR, Une nouvelle mycose à grains jaunes. (G. hebd. de méd. et ch., 1897).
VINCENT, Étude sur le parasite du pied de Madura. (1894, Ann. de l'Ist. Pasteur).
SILBERSCHMIDT, Sur un nouveau strept. path. (Ann. Pasteur, 1899).
BIRT, Patogenic strept. (Journ. of Hyg., Vol. 2, 1902).
POLVERINI, Sul piede di Madura. (Lo Sperimentale, 1903).
E. MERTENS, Beitr. zur Aktinomykoseforschung. (Zeit. f. Hyg., 1903).
LUSTIG-GALEOTTI, Intorno all'azione del nucleoproteide estratto dai bacilli della peste bubbonica sul sistema circolatorio.
GALEOTTI, Azione dei nucleoproteidi sulle cellule dei tessuti. (Lo Sperimentale, 1900).
FEDERICI, Sull'influenza del nucleoproteide della peste bubbonica sugli elementi degli organi. (Lo Sperimentale, 1898).
GALEOTTI, Contr. alla conoscenza dei nucleoprot. batterici. (Morg., 1898).
TUSINI, Actinomicosi del piede. (XIV Congresso della Soc. Ital. Chir.).
CASAGRANDI, Batteriologia, 1903.
CARINI, Sull'istogenesi del pseudotubercolo. (Lo Sperimentale, 1901).

Spiegazione delle figure.

FIGURA 1. — Sezione di un nodulo sottocutaneo dal punto di inoculazione (Esp. 94. Act. Madurae). Imm. $^1/_{12}$ Kor. Vedi spiegazione, pag. 41.

FIGURA 2. — Sezione di un focolaio in fegato inoculato direttamente (Esp. 17. Act. *Zopfi*). Imm. $^1/_{12}$ Kor. Vedi spiegazione, pag. 44.

1

2

Dott. N. Biagi — *Contributo alla conoscenza del genere Actinomyces.*

G. Monti dis.

[Dall' Istituto di Patologia chirurgica della R. Università di Pisa.
Prof. G. Tusini].

SOPRA UN CASO DI SPLENOMEGALIA CON CIRROSI EPATICA.

(Con tre tavole).

Ricerche cliniche e anatomo-patologiche

del Dott. GUIDO FERRARINI, Assistente.

Si è presentata ultimamente nell'ospedale di Sarzana, diretto dal mio maestro prof. *Tusini*, l'opportunità di osservare un caso di splenomegalia con cirrosi epatica molto interessante sotto alcuni punti di vista, e specialmente per quanto riguarda l'anatomia patologica della malattia che gli studi del *Banti* hanno da pochi anni messo in evidenza.

Credendo di far cosa non del tutto inutile, se non altro come contributo alla casuistica di questa forma morbosa, ancora poco ed inesattamente conosciuta da molti medici, pubblico il presente caso colle considerazioni che il suo studio offre agio di fare.

Ringrazio il mio Maestro, che ha messo a mia disposizione il materiale da Lui raccolto, e mi è stato largo di consigli nel mio studio. Ringrazio ancora l'illustre prof. *Banti*, che ha voluto prender visione dei miei preparati, e illuminarmi colla sua grandissima competenza.

Storia Clinica.

M.... Ernesta, di anni 18, nubile, attendente a casa, di Fossola (Carrara).

È figlia di genitori sani e robusti. Nella famiglia non esistono malattie ereditarie nè in linea ascendente, nè in linea collaterale. Si può

escludere in modo sicuro la sifilide. Ha fratelli e sorelle che godono tutti ottima salute. Nella località dove l'inferma è nata e vissuta non esiste traccia di malaria. L'inferma non si è mai esposta ad infezioni od avvelenamenti di sorta. Dopo i comuni esantemi dell'infanzia ha goduto costantemente, prima della malattia attuale, ottima salute. Mestruò a 14 anni, e le mestruazioni furono poi sempre regolari per qualità, quantità e intercorrenza.

La malattia attuale risale ai primi del 1901. Senza una causa nota l'inferma cominciò ad avvertire un senso crescente di debolezza ed una notevole scarsità dei mestrui. Nel maggio dell'anno stesso le mestruazioni cessarono completamente per non ricomparire più. Invece comparve cardiopalmo, affanno, massime nel salir le scale, frequenti vertigini ed uno stato di pallidezza della cute e delle mucose. Così trascorsero circa tre mesi, senza che cure ricostituenti e arsenicali apportassero alcun miglioramento; a volte si ebbe, massime di sera, una elevazione termica non molto considerevole preceduta da un brivido di freddo.

Verso il mese di agosto l'ammalata si accorse che il ventre le si tumefaceva, e il medico le disse che conteneva del liquido. Siccome la tumefazione non cedette alle più svariate cure mediche, nel settembre si decise ad entrare in un ospedale.

Quivi le fu praticata una semplice laparotomia, dando esito ad una grande quantità di liquido citrino limpido, ma l'inferma ne trasse solo per poco un qualche giovamento. Dopo qualche settimana infatti il liquido si riprodusse, e si dovette nel gennaio 1902 procedere alla paracentesi, ottenendo la fuoriuscita di vari litri di liquido leggermente ematico. Un'altra paracentesi fu praticata nel marzo e un'altra ancora nel giugno 1902 in una clinica medica ove la malata erasi ricoverata.

Tornata l'inferma migliorata a casa sua, godette discreta salute fino al termine dell'anno senza che avvertisse liquido nel ventre.

Nel gennaio 1903, in seguito a infezione di una piaga da gelone al piede sinistro, comparve un processo di linfangite gravissima all'arto corrispondente, con febbre a 40°-40°,5, seguita da un ascesso alla faccia interna della radice della coscia. Incisa la raccolta purulenta, andava la malata rapidamente guarendo, quando un secondo ascesso le comparve all'inguine dello stesso lato. Anche questo inciso dette luogo ad una grande quantità di pus, e guarì poi rapidamente. Per questa infezione la malata fu obbligata a letto per circa un mese; ma avendo essa sempre tenuto la coscia in flessione sul bacino, quando si alzò rimase con una flessione ad angolo di circa 135°.

Frattanto l'ascite ricomparve e raggiunse un volume considerevole; intervenne uno scadimento delle forze sempre maggiore, accompagnato da assoluta anoressia. Poi le condizioni generali si riebbero per ricadere di nuovo, onde l'inferma si decise ad entrare nell'ospedale di Sarzana.

Stato presente. — 6 ottobre 1903. — La malata è giovane di sviluppo scheletrico regolare, con pelle e mucose pallide, pannicolo adiposo discretamente abbondante, sclerotiche lievemente subitteriche, muscoli sufficientemente sviluppati ma poco validi. Tiene la coscia sinistra flessa ad angolo di circa 135° sul bacino; l'articolazione è però completamente libera per tutta quella estensione che permette la contrattura del psoas-iliaco, e sono del pari completamente liberi i movimenti di rotazione.

Non esiste febbre.

La punta del cuore batte nel 4° spazio intercostale sinistro lungo la linea emiclaveare. L'area di ottusità è in limiti normali. I toni sono netti e puri su tutti i focolai. Le arterie periferiche sono normali. All'ascoltazione dei vasi del collo si sente un soffio dolce, sistolico. Il polso è ritmico, normale per frequenza, facilmente compressibile. Non vi sono edemi.

Nelle respirazioni le due metà del torace si espandono bene e uniformemente. L'angolo del *Louis* non è sporgente; le scapole non sono alate. Alla percussione si ha suono polmonare normale in tutto l'ambito respiratorio. All'ascoltazione, murmure vescicolare normale senza rantoli o sfregamenti pleurici. Il fremito vocale tattile è ovunque ben trasmesso. L'area del *Traube* è notevolmente impiccolita. R. 18.

Alito non fetido; dentatura sana. Esiste un forte grado di anoressia e una stipsi piuttosto ostinata.

Addome solcato da numerose vene e molto depresso per la presenza di due tumefazioni le quali fanno protundere la più piccola cicatrice ombelicale per circa 3 centimetri, la più grande la regione sottombellicale formando una larga bozza col maggior diametro trasversale di centim. 17, verticale di 12, anteroposteriore di 11 $^1/_2$. Questa tumefazione più grande sta all'estremo inferiore di una cicatrice molto dilatata, che è situata sulla linea alba dall'ombellico al pube. In posizione orizzontale la tumefazione dell'ombellico si riduce lentamente del tutto, mentre la più grande si affloscia senza scomparire completamente. Il ventre è cadente ai lati e presenta tutti i segni fisici di un'abbondantissima raccolta liquida libera endoperitoneale. Colla pressione sopra la grande tumefazione sottombellicale si riduce facilmente il contenuto di essa, costituito da liquido e da intestino, nel ventre attraverso una apertura fra i retti della larghezza di un pugno. Circonferenza ombellicale metri 1,10.

Per la grande quantità di liquido non è possibile una palpazione tale che lasci delimitare esattamente i confini epatici e splenici inferiori. Però facendo coricare l'inferma sul lato destro si riesce ad apprezzare molto sporgente dall'arcata costale sinistra la milza liscia, dura, rotondeggiante. Il limite superiore del fegato si trova alla 5ª costa lungo la linea emiclaveare, al 5° spazio lungo l'ascellare anteriore, alla 6ª costa lungo l'ascellare posteriore. Il limite superiore della milza arriva in alto alla 6ª costa sulla linea ascellare anteriore, al 6° spazio sull'ascellare po-

steriore, alla punta della scapola più in addietro. Questi limiti si conservano pressochè inalterati nei cambiamenti di posizione della malata.

Non esiste alcuna alterazione del sistema glandulare linfatico accessibile ad un esame.

Nulla di notevole si rileva a carico del sistema nervoso sia centrale che periferico.

All'esame dell'apparecchio genito-urinario si ha: genitali esterni di vergine. Mancano le mestruazioni dal maggio 1901. Orine in quantità giornaliera media di 800–1000 cm^3; densità varia fra 1025–1030; color giallo-carico; reazione acida; assenza di albumina e di zucchero; tracce evidentissime di pigmenti biliari.

L'esame del sangue dà ai ripetuti saggi: Emoglobima 60 % all'emometro di *Fleischl*; corpuscoli rossi oscillanti fra 3500000 e 4000000; globuli bianchi circa 5000.

Diagnosi clinica. — *Splenomegalia con cirrosi epatica ed ascite. Eventrazione. Ernia ombellicale. Contrattura dei muscoli flessori della coscia sinistra.*

* * *

Nell'intento di giovare per quanto era possibile alla paziente con un atto operativo che desse qualche probabilità di successo nello stato tanto avanzato della malattia, si pensò di eseguire una laparotomia con fissazione della milza associata all'operazione di *Talma*, secondo le indicazioni dello *Schiassi*. Le discrete condizioni generali della malata e l'ottima funzionalità del cuore e dei reni ci davano affidamento che essa avrebbe potuto sopportare bene questo intervento.

L'operazione venne eseguita dal prof. *Tusini* il 13 ottobre 1903 in cloronarcosi profonda.

Descrizione dell' operazione. — Con una incisione, che dalla metà della linea xifo-ombellicale arriva sopra il pube, si apre il ventre, circondando a sinistra l' ombellico e la zona di eventrazione. Si trova subito l' omento solcato da enormi vasi sanguigni tortuosi e venosi. In parte l' omento aderisce all' antica cicatrice ombellico-pubica. Fuoruscita tutta l' enorme quantità di liquido giallo-citrino raccolto nel ventre, si osserva la milza fortemente ingrandita, tumefatta e cosparsa di larghe chiazze fibrose, bianco-perlacee. La milza è fissata saldamente alla parete ipocondriaca da numerose e larghe aderenze. Il fegato è fortemente ridotto di volume; ha superficie molto marcatamente granulosa e colorito giallastro.

Esistendo quindi tanto la fissazione della milza, come un evidente circolo sanguigno di compenso omento-parietale e contemporaneamente l'ascite, parve all'Operatore che l'unica indicazione utile in questo caso fosse la splenectomia e il completamento del circolo omento-parietale a mezzo della operazione di *Talma*, secondo *Tansini.*

Per questo si va subito alla ricerca dei vasi dell'ilo splenico, che si allacciano in parte isolatamente, in parte con legature frazionate dei legamenti epato-splenico e gastro-splenico. Facendo allora qualche trazione sulla milza si riesce a liberarla dalle aderenze parietali, che vengono recise fra due lacci, giovandosi della divaricazione dell'arcata costale fatta da un assistente. Spingendosi però le aderenze molto in alto nell'ipocondrio, riesce molto malagevole il distaccarle con la sicurezza dell'emostasi non potendo situare le pinze. Per questo dall'estremo superiore della prima incisione se ne conduce un'altra trasversale verso sinistra per una lunghezza di centim. 10. Così si riesce a liberare, provvedendo man mano alla completa emostasi, la milza da tutte le sue connessioni ipocondriache.

Ciò non ostante non si può ancora asportare l'organo, perchè esso è validamente trattenuto da una molto grossa e resistente aderenza col margine posteriore del lobo sinistro del fegato. Si pongono anche su questo tratto due pinze fra le quali si recide il tessuto, e così si estirpa la milza.

Si escidono quindi i due sacchi peritoneali dell'ombellico e della regione ipogastrica. Si sutura l'estremo interno della incisione trasversa peritoneale e quindi i due capi del muscolo retto addominale sinistro reciso; attraverso l'estremo esterno della incisione trasversale stessa si fa passare uno zaffo di *Mikulicz* che protegge l'ipocondrio sinistro. La porzione libera superiore dell'omento si insinua nella incisione longitudinale delle pareti addominali, suturandola col peritoneo parietale. Si suturano i muscoli e le aponevrosi a punti staccati in catgut, e pure in catgut il cellulare sottocutaneo. Sutura della pelle in seta.

L'operazione complessivamente durò circa un'ora. All'inferma furono fatti inalare circa 20 gr. di cloroformio.

La milza estirpata pesava gr. 1800; aveva una lunghezza di centim. 26, era larga centim. 15 e alta centim. 10. Era di consistenza un poco maggiore del normale. L'arteria e la vena splenica non offrivano ad occhio nudo alterazioni apprezzabili. La capsula era fortemente ispessita, e presentava chiazze bianco-perlacee di perisplenite. Al taglio il parenchima appariva di color rosso-scuro, abbondantemente intersecato da sepimenti di connettivo bianchi e grossi, e disseminato di piccolissimi noduli biancastri. La polpa era in quantità pressochè normale, nè si lasciava facilmente asportare col tagliente.

Piccoli pezzi della milza vennero posti in alcool, e il resto dell'organo in liquido di *Müller*. Alcuni frammenti della milza stessa si innestarono nel peritoneo di un coniglio.

* * *

Subito dopo l'operazione, alla paziente vennero somministrati 2 litri di liquido tiepido per enteroclisma. La malata passò il primo giorno dopo l'operazione in condizioni relativamente discrete. Aveva una T. di 36°,6 la quale alla sera raggiunse i 37°,3 con R. 40, P. 110. Il giorno dopo si mantenne press'a poco nelle stesse condizioni; soltanto il polso raggiunse le 120 battute. Lamentavasi di un forte dolore all'ipocondrio sinistro, e di un senso gravativo allo stomaco. Non essendovi alcun sospetto di infezione si tolse lo zaffo di *Mikulicz* il cui scopo di drenaggio doveva ormai essere stato raggiunto. Parve che l'inferma migliorasse alquanto, tanto che prese senza alcun disturbo qualche poco di latte e di vino generoso. Perdurando la frequenza del respiro si fecero inalazioni di ossigeno. Ciò non ostante le respirazioni andarono facendosi più frequenti e assumendo il tipo periodico. La quantità delle orine emesse in questi due giorni fu discreta. Nel terzo giorno comparvero brevi accessi convulsivi clonico-tonici. Comparve interrottamente qualche accesso di delirio; il polso si fece filiforme, frequentissimo, irregolare. Alla fine del terzo giorno non ostante ogni soccorso la malata morì coi sintomi di una invincibile paralisi cardiaca.

Necroscopia (*eseguita 24 ore dopo la morte*). — Nulla di notevole all'esame esterno del cadavere, tranne un forte pallore della cute. Non fu potuto praticare l'esame del cranio e del midollo delle ossa lunghe. Nella cavità del petto non si trovò traccia di liquido nelle pleure. I polmoni erano lievemente edematosi, liberi da qualsiasi aderenza, immuni da ogni fatto morboso. Normali le pagine e il contenuto del pericardio. Cuore flaccido e di volume normale; normali le valvole e gli orifizi. Nell'addome si trovò una piccola quantità di liquido siero-ematico. Le anse intestinali erano modicamente distese da gas. In corrispondenza dell'ipocondrio sinistro si trovavano i monconi del peduncolo splenico e delle aderenze peritoneali perfettamente integri. Non esisteva traccia alcuna di peritonite. Il fegato era straordinariamente diminuito di volume; aveva capsula ispessita, colorito giallastro, superficie granulosa e profondamente solcata da larghi tralci fibrosi; al taglio si presentava durissimo e con tutti i caratteri di una cirrosi atrofica volgare all'ultimo stadio. I reni erano pallidi, con capsula facilmente svolgibile, untuosi al taglio, con superficie giallastra sparsa di frequenti punti di opacamento in corrispondenza della sostanza corticale. Stomaco e intestino normali. Gangli mesenterici normali; dei gangli retroperitoneali alcuni fra i più alti trovaronsi lievemente ingrossati ed altri duri; fra questi qualcuno presentava al centro una piccola zona di rammollimento di colorito giallastro. Il muscolo psoas-iliaco si-

nistro era fortemente retratto, di consistenza e di aspetto fibroso. Nulla di notevole nel resto del cadavere.

Il fegato, i reni e le glandule retroperitoneali vennero posti parte in alcool e parte in liquido di *Müller*. Dopo opportuno indurimento piccoli pezzi tanto di questi visceri che della milza vennero inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e montati in balsamo. Le colorazioni adoperate furono: quella con eosina e ematossilina o emoallume; quella di *van Gieson*; il carmoallume, ecc. Le fibre elastiche furono messe in evidenza col metodo di *Unna-Tänzer-Livini* (1), con quello di *Weigert* (2), e con quello di *Weigert-Fischer* (3). Sulla milza e sulle glandule furon fatte ricerche batterioscopiche, specialmente col metodo di *Ziehl*. Il resultato fu assolutamente negativo.

Posso poi aggiungere che il coniglio, innestato coi frammenti della milza subito dopo l'operazione, visse oltre due mesi senza dare alcun segno di malattia; poi venne rubato.

Esame microscopico.

α) Reni. — Glomeruli con anse vasali modicamente dilatate e contenenti una quantità piuttosto scarsa di sangue. Non esistono accumuli di elementi linfoidi. Capsula glomerulare di solito integra, ma a volte fornita di endotelî rigonfiati e contenente qualche detrito finamente granuloso. Tubi contorti con lume normale ed epitelî frequentemente sfaldati alla parte apicale e con protoplasma grossolanamente granuloso. Nuclei degli epitelî stessi spesso poveri di cromatina e a volte spezzati e necrobiotici. Tubuli retti e anse di *Henle* con fatti di incipiente necrobiosi cellulare, ma meno avanzata della precedente. Connettivo interstiziale con qualche piccolo accumulo di elementi linfoidi attorno ai vasi.

β) Fegato. — Presenta i caratteri di una assai progredita cirrosi atrofica venosa. Il connettivo periportale è molto aumentato e forma anelli che circondano i lobuli epatici. In alcune regioni gli anelli non sono completi: in altre invece hanno uno spessore piuttosto considerevole, e il lobulo è completamente isolato e strozzato. Il connettivo è fatto di tessuto fibroso nel quale trovansi abbondanti fibre elastiche, infiltrazioni leucocitarie piuttosto cospicue e numerosi fibroblasti e vasi sanguigni neoformati. Gli spazi triangolari sono quasi senza eccezione assai più ampi del normale, e offrono, oltre le infiltrazioni leucocitarie e le neoformazioni vasali ora dette, anche la presenza di molti tubuli diretti

(1) Monitore Zoologico Italiano, n. 7, pag. 45, 1896.
(2) Centralbl. f. allg. Pathol, u. path. Anat., 1898.
(3) Virchow's Archiv, Bd. 170.

in ogni direzione e tappezzati da un epitelio cilindrico. Di solito il limite fra i lobuli epatici e il connettivo è netto; bene spesso però fibrille connettivali penetrano nell'acino e ne dissociano le trabecole. Le cellule presentano le note di una degenerazione e infiltrazione grassa piuttosto avanzata, con nucleo atrofico, povero di cromatina e spinto alla periferia. Il grasso è raccolto entro le cellule sotto forma di grosse gocce.

Spesso nelle cellule trovasi qualche granulo di pigmenti biliari. I vasi sanguigni e biliari dell'organo non offrono alcuna alterazione.

γ) Milza. — La capsula è fortemente ispessita, fibrosa, formata di tante lamelle sovrapposte e presenta rarissimamente qualche piccolissimo infiltramento linfoide. Le lamelle della capsula stessa in vicinanza della polpa splenica sono un poco meno compatte, e qua e là presentano degli spazi o lacune molto piccole, piene di sangue e rivestite di endotelio. In questa zona sono più evidenti e numerosi gli infiltramenti linfoidi. Dalla capsula partono grossi setti fibrosi, che si approfondiscono nella polpa, e danno qua e là origine a larghi e numerosi isolotti di tessuto pure fibroso, poverissimi di nuclei e costituiti da fasci serrati e disposti a volte concentricamente, a volte parallelamente.

I follicoli di solito non sono molto alterati. L'arteria centrale loro con una certa frequenza ha la parete più ispessita del normale, e trasformata in connettivo fibrillare in modo che la tunica muscolare più non si vede. Tale ispessimento in qualche punto è considerevole, e all'esterno si continua con una zona anulare di connettivo leggermente fibrillare, che occupa una parte più o meno grande del follicolo, e che alla periferia è circondata da un reticolo a maglie piccole, contenenti pochi leucociti e formate da filamenti voluminosi. Non si trovano follicoli trasformati completamente in noduli di connettivo fibrillare, quali il *Banti* ha descritto nei suoi malati.

Nella polpa splenica il reticolo adenoideo è in genere ben conservato; a volte però i suoi filamenti sono leggermente ispessiti e in certi punti trasformati in sottilissimi nastricini. In tal caso nelle maglie del reticolo sono contenuti pochi leucociti e cellule endoteliali sfaldate, povere di protoplasma e fornite di nucleo facilmente colorabile.

Nelle vene dell'organo non trovasi dilatazione; le grosse vene dell'ilo presentano invece frequentemente chiazze irregolarmente distribuite nelle quali è evidentissima una considerevole proliferazione sottoendoteliale dell'intima.

Fatte le colorazioni adatte per mettere in evidenza le fibre elastiche, si nota che esse sono abbondantissime. Innanzi tutto una grande quantità se ne trova nella capsula e nei setti che partendo da questa si approfondano nel parenchima splenico. Anche negli isolotti connettivali, che i setti capsulari formano entro il parenchima stesso, le fibre elastiche sono abbondantissime, e frequentemente si presentano spezzettate.

Fibre elastiche trovansi ancora nei follicoli, costituendo dei reticoli

attorno all'arteria centrale nella parete della quale sono particolarmente abbondanti. Anzi è da notare che vi sono dei follicoli nei quali il reticolo adenoideo che circonda l'arteria centrale è costituito quasi esclusivamente da fibre elastiche.

Nella polpa splenica le fibre elastiche non sono uniformemente distribuite. Il maggior numero si osserva attorno ai vasi che attraversano l'organo, specialmente quando diverse vene e arterie si trovano vicine. In tal caso da un vaso all'altro è teso un reticolo più o meno espanso e a filamenti più o meno grossi. Una rete identica si osserva ancora attorno ai follicoli e tesa fra l'uno e l'altro quando due o più di essi sono vicini.

In fine fibre elastiche si trovano nella polpa splenica anche a distanza dai vasi e dai follicoli, distribuite nel reticolo adenoideo con grande irregolarità. In tal caso esse sono in forma di esilissimi filamenti, più o meno continui nel loro decorso, e posson delimitare maglie nelle quali sono raccolti pochissimi leucociti.

Non mi fu dato di constatare in alcun punto della milza esaminata l'esistenza di elacina.

δ) Glandule. — Sezionate le varie glandule linfatiche retroperitoneali, trovate nel cadavere in corrispondenza dell'ilo dei reni, e coloratele opportunamente, si nota subito che esse son formate da due zone ben distinte: una parte centrale necrotica e molle; una periferica fibrosa e durissima che la circonda completamente.

Tanto nell'una che nell'altra è scomparsa completamente ogni struttura adenoidea. Nella parte centrale al posto del reticolo non trovansi che elementi cellulari, rotondeggianti, a contorni molto indecisi e con nuclei quasi sempre ridotti in forma di frammenti pochissimo colorabili. Tali elementi possono essere interpretati come leucociti in via di necrosarsi, e sono mescolati con una quantità di detriti amorfi, in forma di granuli più o meno grossi. La parte periferica, che avvolge completamente a guisa di capsula la parte centrale, è costituita invece da connettivo fibroso, disposto in fasci paralleli e serrati l'uno sull'altro, poveri di nuclei e di vasi. Solo raramente fra questi fasci trovansi zone nelle quali si ha un accenno di infiltramento linfoide, e si nota allora anche la presenza di fibroblasti.

In qualche glandula tanto nella sostanza corticale che nelle midollare trovasi diffuso un pigmento in forma di granuli o di piccole zolle irregolari. Tale pigmento ha un colore giallo-aranciato, e si presenta a volte libero, a volte contenuto in cellule. Fatta l'opportuna reazione coll'acido cloridrico diluito e col ferrocianuro potassico i granuli prendono una tinta azzurra in alcuni più, in altri meno intensa. Ciò dimostra che essi contengono ferro e che probabilmente sono granuli di emosiderina.

Considerazioni.

Quale è la malattia che ci offre questa malata?

Trascurando nella storia clinica ogni notizia accessoria, e fermandoci ai fatti principali, noi abbiamo che in poche parole la malattia si svolse così: Verso i primi del 1901 la inferma avvertì uno stato di anemia che sulle prime non la impensierì soverchiamente, ma che nel maggio dell'anno stesso, quando già era assai intensa, dette segno di sè colla completa soppressione delle mestruazioni. Nel mese di agosto comparve ascite, e fu poco dopo praticata una laparotomia, ma con scarso giovamento perchè il liquido si riprodusse, e successivamente furono necessarie diverse paracentesi, l'ultima delle quali nel giugno 1902. Da quest' epoca fino al termine dell'anno l' inferma stette discretamente. Essendo però intervenute gravi infezioni suppurative, l'ascite si riprodusse nell'inverno 1903 e fu dovuta ancora svuotare. In queste condizioni l'ammalata giunse fino all'ottobre del 1903, epoca in cui in seguito alla splenectomia, morì.

Lo studio dei visceri estratti al cadavere e della milza asportata nella operazione dette i seguenti risultati: nulla di anormale nel cuore, pericardio, polmoni, pleure, stomaco, intestino, pancreas, organi genitali, peritoneo e glandole linfatiche. Nel fegato una classica cirrosi atrofica volgare di *Lännec* all'ultimo stadio. Nei reni rigonfiamento torbido e fatti di necrobiosi epiteliale piuttosto progredita. Nella milza aumento enorme di volume e uno stato incipiente di fibro-adenia accompagnato da abbondante neoformazione di fibre elastiche. Nella vena splenica fatti di proliferazione dell'intima. In alcune glandule linfatiche retroperitoneali situate presso l' ilo del rene una completa trasformazione del parenchima glandulare, in modo che la parte centrale della glandula stessa è rammollita e necrotica, la periferica è fibrosa e incapsula completamente la parte centrale.

Gli innesti della milza praticati in un coniglio rimasero senza alcun effetto.

* * *

Questi i risultati dello studio clinico e anatomo-patologico compiuto sulla nostra malata. L'anemia, la splenomegalia e la cirrosi epatica sono dunque i tre fatti principali che noi dobbiamo prendere in considerazione per giungere ad un sicuro concetto diagnostico.

Vediamo innanzi tutto di stabilire la successione morbosa.

Si tratta di una cirrosi epatica comune associata ad iper-splenomegalia?

Intanto nel nostro caso mancò ogni e qualunque causa cirrogena: malaria, alcoolismo, sifilide, gotta, uso di cibi irritanti ecc. In secondo luogo la milza che abbiamo estirpata non è affatto una semplice milza da stasi, quale cioè siamo soliti trovare nei comuni cirrotici, e non lo è perchè oltre ad avere un volume più grande di quanto non si osservi nella grandissima maggioranza dei cirrotici non malarici, non offre, come le milze studiate dall'*Azzurrini*, dilatazione delle vene e del tessuto cavernoso della polpa splenica, non dilatazione dei capillari dei follicoli, non emorragie con dissociazione degli elementi cellulari che costituiscono i follicoli stessi. In terzo luogo la malattia nella nostra inferma si iniziò con fenomeni di semplice anemia, ed essa stette vari mesi anemica finchè le scomparvero completamente le mestruazioni. Dopo questo fatto, ricordato con molta esattezza anche dai parenti, l'ammalata passò ancora profondamente anemica altri quattro mesi, prima che comparisse ascite od altri sintomi che potessero in qualche modo richiamare l' attenzione sul fegato.

La diagnosi quindi di semplice cirrosi epatica iper-splenomegalica viene nel nostro caso resa estremamente improbabile, tanto per la mancanza di un dato etiologico, quanto per il quadro clinico offertoci; viene con assoluta certezza esclusa dall'esame anatomo-patologico della milza.

Si tratta di una primitiva tubercolosi peritoneale che in secondo tempo si complicò con epatite interstiziale e poi con

una iper-splenomegalia legata al processo infettivo peritoneale e alla stasi degli organi addominali?

Un concetto diagnostico di simil genere, dopo il lavoro del *Chiaruttini*, deve esser preso bene in considerazione.

Intanto la malattia nella nostra inferma decorse completamente senza disturbi intestinali, senza deperimento organico senza versamento di liquido ematico nel peritoneo, senza dolori addominali, senza nessun sintoma insomma che richiamasse seriamente la attenzione sopra un processo tubercolare peritoneale o generale o locale. In secondo luogo la necroscopia ha dimostrato che non esisteva traccia di tubercolosi in nessun viscere toracico e in nessun viscere addominale compresi gli organi genitali, confermando pienamente quanto già era stato osservato alla biopsia compiuta durante l'atto operativo. In terzo luogo di tubercolosi pregressa non si trovò alcuna traccia, nè sotto forma di aderenze pleuriche nè di calcificazioni polmonari, nè di aderenze intestinali ecc. Furono, è vero, trovate tanto alla operazione che alla necroscopia aderenze fra l'omento e il peritoneo parietale del ventre, ma ciò evidentemente non era legato ad altro che al primitivo atto operatorio, che fu compiuto in altro ospedale, e col quale alla semplice laparotomia si congiunse una manovra di *toilette* peritoneale. In fine le glandule linfatiche retro-peritoneali, che avrebbero dovuto essere le sicure testimoni di un processo tubercolare pregresso, non ne offrirono invece traccia, in quanto erano completamente normali, e solo all'ilo del rene alcune se ne trovarono un po' ingrossate, alla periferia fibrose, ma senza punti di infiltrazioni linfoidi caratteristiche, senza presenza di bacilli di *Koch*, senza insomma alcuna nota tubercolare.

Dopo di ciò come parlare di un processo tubercolare peritoneale non solo così grave e generalizzato da potergli attribuire la cirrosi epatica, ma anche soltanto lieve e localizzato?

Evidentemente anche questo secondo concetto diagnostico non è applicabile al nostro caso.

* * *

Dopo di ciò senza intrattenere il lettore sopra la possibilità di altre forme morbose (quale ad es. la sifilide ereditaria e la malaria) che potrebbero facilmente venire escluse, vediamo se nel nostro caso non si debba pensare alla esistenza di una anemia splenica primitiva e aleucemica, complicata secondariamente con cirrosi epatica. Come è noto, è questa la malattia che gli studi del *Banti* hanno così bene messa in evidenza in questi ultimi anni.

Osserviamo anzitutto se la sintomatologia offerta dalla nostra inferma si accordi con quella propria della malattia del *Banti.* Noi sappiamo che nella splenomegalia con cirrosi tre sono i periodi che segnano la successione morbosa: l'*anemico*, l'*intermedio* e l'*ascitico.* L'anemico è caratterizzato dalla anemia più o meno grave e dalla splenomegalia che precede l'anemia stessa. L'intermedio è contrassegnato da orine scarse e rosse, da dispepsia, diarrea e a volte emorroidi. L'ascitico finalmente è caratterizzato dal versamento peritoneale di liquido citrino, da urine uratiche e contenenti pigmenti biliari, nonchè dalla anemia più o meno grave, che dura fino all'estinguersi della vita dell'infermo. Il 1° periodo dura da 1 a molti anni; il 2° pochi mesi; il 3° circa un anno.

Nella nostra inferma avremmo avuto il periodo anemico ben distinto e appunto della durata di circa un anno, senza che, proprio come nella malattia del *Banti*, intervenisse durante il suo svolgimento alcun dimagramento da parte della malata. Il medico che l'ebbe in osservazione in questo tempo, l'assicurò che essa era soltanto anemica, e in tale concetto diagnostico le prestò le sue cure. La splenomegalia però non venne a quest'epoca, per quanto può sapersi dalla malata, rilevata: e così pure non fu fatto un esame del sangue. Noi quindi siamo di fronte all'incertezza per poter affermare se in questo primo periodo fosse esistita o meno la splenomegalia, come pure se fosse esistita la triade ematologica (oligocitemia, oligocromemia e leucopenia) messa in rilievo spe-

cialmente dal *Senator* e sulla quale verte l'accurato lavoro del *Micheli.*

Il secondo periodo o intermedio sarebbe passato nella nostra malata inosservato, ma ciò non dovrebbe fare troppa meraviglia per due motivi principali: 1° Perchè l'inferma nel tempo in cui questo periodo avrebbe potuto manifestarsi era a casa propria. 2° Perchè bene spesso il periodo intermedio sfuggì in molti malati di indubbio morbo del *Banti* che pure si trovavano ricoverati nelle sale dei più illustri clinici d'Italia e di fuori.

Il terzo periodo o ascitico si sarebbe iniziato sollecitamente, ed avrebbe avuto un carattere molto importante: quello cioè del ripetersi l'ascite ostinatamente in modo lento, subdolo, progressivo, e più che tutto dall'esser questa formata da liquido giallo-citrino limpido. Tale infatti fu il carattere che il liquido stesso presentò nelle varie paracentesi ed alla laparotomia poco tempo dopo che l'ascite si era primitivamente stabilita. Una volta sola la paracentesi dette esito a un liquido leggermente ematico, ma alla distanza di poco tempo dall'atto operativo, quando cioè la presenza nel versamento peritoneale di un poco di sangue costituiva un fatto di nessuna importanza.

Nella nostra malata, a vero dire, il periodo ascitico avrebbe avuto una durata un po' più lunga di quella che suol verificarsi nella maggior parte dei malati di morbo del *Banti*; noi l'abbiamo operata di splenectomia due anni dopo che l'ascite si era già iniziata, mentre di solito questi infermi muoiono entro il primo anno per cachessia.

Bisogna però aggiungere che questo da noi osservato non sarebbe un fatto nuovo nella letteratura, in quanto, per es., il malato tipico di morbo del *Banti* osservato dal *Bonardi* presentava da oltre un anno l'ascite ed era sempre vivo. In secondo luogo poi la nostra malata, avendo subita una laparotomia appena che si manifestò l'ascite, ebbe la ventura di trovarsi in seguito con un circolo collaterale omento-parietale abbastanza cospicuo; come pure essa, avendo la milza connessa per mezzo di forti e molto vascolarizzate aderenze coll'ipo-

condrio e cogli organi vicini, si trovò presso a poco nelle condizioni di un malato che avesse subìta la splenopessia secondo i concetti dello *Schiassi*. In altri termini io credo che la durata un poco eccessiva del periodo ascitico nella nostra inferma non potrebbe minimamente infirmare la diagnosi di morbo del *Banti*, in quanto in essa poteva una parte dei veleni cirrogeni prodotti dalla milza venir riversata in circolo senza passare per il fegato, e una parte del sangue della circolazione portale ostacolata passare attraverso le pareti addominali.

In conclusione quindi, se la storia della nostra malata non ci offre tali elementi da riconoscere nella forma morbosa da essa presentata la regolare successione dei tre periodi proprî della malattia del *Banti*, certo noi possiamo dire che nella inferma stessa quasi tutti i sintomi del morbo del *Banti* si sono verificati, e nessuno ne comparve che possa neppur lontanamente escludere un concetto diagnostico di questo genere.

* * *

Vediamo ora se il reperto anatomo-patologico può sussidiare la nostra diagnosi, e fornirci quei dati che ancora mancano per la completa conoscenza del quadro morboso osservato.

Anche qui però si ha qualche irregolarità.

Innanzi tutto il processo di fibro-adenia che noi abbiamo riscontrato nella milza della nostra inferma è appena incipiente, e mai raggiunge quei gradi ai quali invece arrivava nei malati studiati dal *Banti*. Questo fatto però avrebbe un'importanza non grandissima, non essendo affatto detto che tutti i malati e tutti i loro visceri debbano egualmente reagire ad uno stimolo morboso anche identico. D'altra parte, per quanto scarse, le note della fibroadenia presentate dalla milza da noi studiata sono indubbie e caratteristiche.

In 2° luogo noi ci saremmo imbattuti in un caso in cui un dato veleno, originato nella milza, genera nella milza stessa

un' alterazione incipiente e assai lieve, mentre nel fegato ne produce una gravissima e quanto mai sollecita. Anche questo fatto però non avrebbe per la diagnosi un'importanza decisiva, essendo ancora quanto mai oscure le cause che possono far evolvere una semplice anemia splenica in malattia del *Banti*, e discutendosi tutt' ora molto seriamente se quest' ultima sia una malattia a sè, o non piuttosto un ulteriore stadio della prima. D'altra parte son noti casi nei quali la splenomegalia decorse a lungo e gravissima prima di complicarsi con cirrosi epatica, e casi nei quali la cirrosi fu quanto mai sollecita con lesioni spleniche non troppo avanzate.

In 3° lungo infine noi abbiamo trovato nella milza esaminata una neoformazione di fibre elastiche così abbondante da essere addirittura sproporzionata all' incipiente fibro-adenia. Ora un fatto di questo genere è assai strano, perchè di tutti gli osservatori, che hanno studiata la milza nei malati di morbo del *Banti*, il solo *Marini*, a quanto mi consta, ha avuto resultati paragonabili ai miei per quello che si riferisce alla esistenza di fibre elastiche, ma disgraziatamente il suo caso non offre, come vedremo, completezza di osservazione, senza dire che assieme alle molte fibre elastiche il *Marini* vi ritrovava una fibroadenia assai avanzata. In ogni modo però l'aver trovato fibre elastiche neoformate nella milza del caso in esame può essere un complemento nella osservazione anatomo-patologica, non un argomento per escluder la diagnosi di morbo del *Banti*.

Invece la presenza dei focolai più o meno circoscritti di proliferazione dell' intima della vena splenica attesta l'indubbia esistenza di un processo di flebo-sclerosi in questo vaso, ed esattamente richiama gli identici reperti ottenuti dal *Banti* e dagli osservatori posteriori. Sull' importanza di questo fatto, dopo quanto il *Banti* stesso ha scritto e dopo le esperienze del *Sippy*, non occorre insistere.

Quanto al fegato i caratteri del processo sclerotico interstiziale da noi osservati in esso sono esattamente quelli che il *Banti* ha descritto nelle sue memorie, e che senza eccezione sono stati in seguito confermati.

Dopo tutta questa discussione quale è la diagnosi che

possiamo formulare nella nostra malata? Noi abbiamo una splenomegalia, un'anemia e una cirrosi epatica. Non si tratta di una tubercolosi, non di una malaria, non di una sifilide ereditaria, non di una milza amiloide, non di una cirrosi cardiaca, non di una cirrosi volgare con iper-splenomegalia. La milza che abbiamo estirpato, come non è una milza da stasi, neppur rappresenta alcuna delle entità morbose sopra ricordate. Questa milza ha in sè molti dei caratteri della milza del morbo del *Banti* (volume, aspetto macroscopico, consistenza, fibroadenia, piccolezza delle vene, processi di flebo-sclerosi ecc.); ha solo in più un'alterazione non comune in queste contingenze, cioè la neoformazione delle fibre elastiche.

Tenuto conto dei dati clinici e dei dati anatomo-patologici io non esito ad ammettere in questo caso la diagnosi di morbo del Banti come estremamente probabile. L'avrei detta sicura se l'osservazione del medico, che primo visitò la malata, mi avesse potuto assicurare che fin dal principio, durante il periodo anemico, esisteva un grado anche non molto notevole di splenomegalia.

* * *

E qui avrei finite le considerazioni se non mi restasse da dire qualche parola sopra quelle glandule linfatiche retroperitoneali che trovammo lese, l'aspetto macroscopico e microscopico delle quali già ebbi a descrivere.

Questo può essere un reperto di grandissima importanza. Infatti è noto che uno dei caratteri distintivi fra anemia splenica e malattia del *Banti* è dato appunto dalle glandule linfatiche, che nella prima malattia sarebbero parzialmente colpite dal processo, nel morbo del *Banti* invece sarebbero sempre state trovate indenni da ogni lesione. È noto ancora che fra gli osservatori che si sono occupati dell'argomento solo il *Cavazzani* in un caso tipico di morbo del *Banti* ebbe a trovar lesi alcuni gangli mesenterici, che trovò aumentati di volume e presentanti fatti di cospicua iperplasia midollare. Il *Banti* però non ha creduto questa lesione in rapporto colla malattia

generale, ma in relazione con un catarro intestinale che il paziente del *Cavazzani* aveva sofferto negli ultimi tempi della sua vita. La questione dunque è ancora aperta.

Viene subito la domanda: Le glandule linfatiche trovate lese nella nostra malata sono colpite dal processo generale, oppure sono l'esponente di un fatto morboso speciale che sta completamente a sè?

Francamente io credo che si debba ritenere che queste glandule non hanno nulla che vedere colla malattia fondamentale, e lo credo per diverse ragioni. Intanto si può ritenere come molto probabile che se il processo generale dovesse cogliere le glandule linfatiche, ripeterebbe in esse la forma di fibro-adenia quale genera nella milza, mentre le glandule da noi esaminate hanno un aspetto tutt'affatto speciale che nulla ha di comune con un processo di fibro-adenia. In secondo luogo le glandule in questione dànno veramente l'impressione di essere sotto l'influenza di un processo morboso già spento da molto tempo, e ciò perchè sono poverissime di vasi, e perchè solo raramente presentano alla periferia qualche piccolo accumulo di elementi linfoidi. In 3° luogo finalmente queste glandule si trovarono in corrispondenza dell'ilo dei reni, cioè là appunto ove si inserisce colla inserzione fissa il psoas-iliaco. Ora dalla storia della nostra inferma resulta che essa 10 mesi prima della morte soffrì di un grave processo suppurativo acuto in corrispondenza della coscia e dell'inguine sinistro, e che dopo svuotato il pus, ne residuò una retrazione del psoas-iliaco con impossibilitata estendibilità completa. Disgraziatamente l'osservazione anatomo-patologica non fu così precisa da stabilire esattamente la situazione delle glandule lese, se cioè esse fossero localizzate prevalentemente al lato destro o al sinistro della colonna vertebrale; e così pure non fu stabilito di qual natura fosse l'infezione che colpì la malata, nè quali caratteri microscopici presentasse lo psoas retratto. Noi così non possiamo con assoluta precisione conoscere le causa onde originò la speciale lesione glandulare, nè le ragioni delle modalità che offre la lesione stessa. In ogni modo resta il fatto salientissimo che le glandule lese si

trovavano in corrispondenza dell'inserzione fissa dei psoas-iliaci, è che uno di questi era retratto in seguito ad un processo suppurativo acuto e febbrile in alto grado.

Per queste considerazioni, ripeto, io *propendo a ritenere la lesione glandulare riscontrata come l'esponente di un processo morboso a sè, che nulla ha di comune colla causa produttrice della splenomegalia.*

Note statistiche.

Il *Cheinisse*, raccogliendo la raccomandazione del *Launois* di sceverare fra i molti casi pubblicati sotto il titolo di *morbo del Banti* quelli che per i caratteri clinici e anatomo-patologici si mostrano realmente corrispondenti al quadro tracciato dall'anatomo-patologo fiorentino da quelli che non lo sono, ha già in una recente nota critica messo in guardia gli osservatori sopra gli ingiustificati tentativi, fatti da molti, di allargare il tipo nosografico descritto dal *Banti* stesso, tentativi che conducono a confondere fra loro le malattie le più diverse.

Io credo che sia utile sotto ogni rapporto il proseguire quest'opera critica, non per sfoggio di facile erudizione, ma per una reale utilità pratica, quella cioè di giungere ad una sincera statistica degli esiti di quei casi nei quali fu compiuto un intervento chirurgico. È infatti il dato statistico genuino quello che ha il più gran peso nella deliberazione di un intervento chirurgico nei singoli casi che si offrono allo studio clinico, per quanto si sappia *a priori* che la percentuale delle guarigioni, che si desume dalla pubblicazione dei casi operati, è sempre maggiore del vero, essendo, come ben nota il *Ceci*, generale la tendenza a render noti i successi e a tacere sui disastri.

Non ho la pretesa di aver sott'occhio *tutti* i casi di malattia del *Banti* fino ad ora pubblicati; è molto probabile, anzi certo, che qualcuno di essi sia sfuggito alla mia osser-

vazione, ad onta delle minuziosissime indagini che ho compiuto nella letteratura. In ogni modo son sicuro di aver letta l'assoluta maggioranza delle pubblicazioni al proposito, e sopra di queste mi accingo a trarre una conclusione, riserbandomi di elencarle alla fine del lavoro.

Fissiamo innanzi tutto il cardine della questione, e ripetiamo quanto già abbiamo avuto occasione di accennare: « *Che cosa devè intendersi per malattia del Banti?* »

Lasciamo da parte ogni e qualunque rapporto che possa intercedere fra la anemia o pseudo-leucemia splenica e la malattia del *Banti;* lasciamo da parte la considerazione che il nobilissimo uso, di dare ad una entità morbosa il nome del suo illustratore o scopritore, ha quasi sempre dato luogo a deplorevoli confusioni [1]; — certo è che oggi col nome di « *malattia del Banti* » devesi intendere una forma morbosa che:

α) CLINICAMENTE va definita come « *un'anemia progressiva aleucemica, sintomatica di una cospicua ipermegalia splenica, caratterizzata nel suo periodo finale dall' insorgenza di una cirrosi atrofica del fegato, colla sintomatologia della quale si chiude il quadro morboso* » — *(Cavazzani)*.

β) ANATOMO-PATOLOGICAMENTE è caratterizzata da « *uno stato della milza che il Banti ha chiamato di fibro-adenia, e da una cirrosi atrofica portale del fegato* ».

Posto questo, vediamo se gli osservatori che si sono occupati dell'argomento abbiano costantemente tenuto presente questo quadro nosografico. I fatti dimostrano che no, perchè sopra un'ottantina di casi clinici pubblicati col nome di morbo del *Banti*, o come tali riconosciuti da osservatori posteriori, soltanto i due terzi rivestono tutti i caratteri clinici e anatomo-patologici della forma morbosa alla quale si inti-

---

(1) Per es. nel caso attuale anche la semplice anemia splenica dovrebbe prendere il nome di *malattia del Banti* e non *dello Strümpell*, essendo il *Banti* stato il primo a delinearne esattamente il quadro clinico e anatomo-patologico fin del 1883. La memoria dello *Strümpell* anteriore a quella del *Banti* è ormai dimostrato che riguardava un caso di anemia perniciosa progressiva.

tolano. Gli altri restanti casi possono esser distinti secondo che sono forme di semplice anemia splenica o malattie completamente diverse da quella del *Banti*. Così, per non tediare troppo a lungo il lettore, e per esporre nel modo più breve possibile il mio pensiero, io credo che siano con ogni verosimiglianza casi di semplice anemia splenica il malato di *Allaria*, quello di *Galvagni-Casarini-Guicciardi*, il 2° caso di *Benvenuti*, il 2° di *Quénu* e *Duval*, il 4° di *Rinaldi*, il caso di *Tonelli*, il caso di *Pribram* il caso 1° e il 2° di *Kast*, quello di *Togliani*, i due casi di *Roger*, il 3°, 4° e 6° di *Micheli*, il caso *Bessel-Hagen*, i due casi di *Legnani* (nel primo dei quali si ha una milza con caratteri microscopici assai diversi da quelli descritti dal *Banti*). Anche il 3° malato del *Banti* (memoria del 1898), secondo quanto ha osservato il *Cavazzani*, non ha ancora caratteri sicuri per dire che non è una semplice anemia splenica.

Naturalmente non nego che in progresso di tempo questo caso, come magari anche tutti gli altri sopra citati avrebbero potuto diventare altrettanti casi tipici di malattia del *Banti*, qualora fossero vissuti o non fossero stati operati di splenectomia. Certo al momento dell'osservazione il fegato non aveva ancora caratteri assolutamente sicuri per dire che la cirrosi fosse già sicuramente iniziata.

Oltre a questi poi vi sono altri casi nei quali la diagnosi di malattia del *Banti* può essere validamente impugnata. Tale il caso di *Finzi* nel quale la pregressa malaria può spiegare la splenomegalia e l'alcoolismo la cirrosi epatica. Tali i 3 casi di *Barr* in cui manca un reperto anatomopatologico e una completa osservazione clinica, e nei quali trovasi o un vizio di cuore o un alcoolismo cronico che posson dar ragione o del tumor di milza o della cirrosi del fegato. Tale il caso di *Fichtner* nell'anamnesi del quale si ha una calcolosi biliare cronica e nel quale manca l'anemia. Tale il caso di *Borissowa* in cui esisteva una tubercolosi peritoneale diffusa, che non sappiamo quale influenza avesse potuto avere nella genesi della cirrosi epatica. Anche il caso di *Marini* (nel quale manca ogni notizia sul malato, sia clinica che anamnestica, com-

presa l'età e il sesso, e in cui fa difetto ogni reperto anatomo-patologico che non riguardi il fegato e la milza), si può prestare a molte discussioni, delle quali quelle fatte per il mio presente caso danno un'idea, e perciò preferisco metterlo fra i casi dubbi.

In ultimo abbiamo casi che della malattia del *Banti* non hanno che il nome. Fra questi sono senza dubbio il caso di *Marchand* e quello di *Hocke* nei quali la lesione epatica può attribuirsi a sifilide congenita ([1]); il caso di *Oulmont* e *Ramond* in cui probabilmente si ha da fare con una forma anomala di infezione tifoide, fino al caso di *Murrell* che col nome di « *morbo del Banti acuto* » descrive un malato di anemia perniciosa progressiva.

E non solo questo, ma anche in Italia, dopo la pubblicazione di tanti lavori sull'argomento, siamo al punto che pochi mesi or sono il *Salomone* pubblicava un caso molto probabilmente di malaria cronica, fuggevolmente esaminato allo Ospedale, col nome di « *fibro-adenia splenica di Banti* »!

Il *Senator* stesso ha voluto ritenere casi di malattia del *Banti* tre fra quelli pubblicati dall'*Osler* (caso 1°, 9° e 12°), mentre a vero dire in due di essi (il 1° e il 12°) esisteva nell'anamnesi malaria, cioè quanto è più che sufficiente per farli ritenere casi dubbi, nello stesso modo che il *Banti* ha fatto per l'osservazione del *Finzi*.

Che questo rigore, del resto, sia giustificato, si deduce dal fatto che senza di esso si va a poco a poco snaturando quella geniale intuizione di rapporti morbosi fra milza e fegato che il *Banti* ha avuto nel creare il tipo della sua malattia. Il *Senator*, per es., ha potuto accennare alla grande importanza che la malaria e la sifilide avrebbero nella produzione del quadro morboso dal *Banti* tracciato, quando invece l'una e l'altra infezione è con ogni possibile accuratezza esclusa non solo nei casi pubblicati dal *Banti* stesso, ma anche da tutti gli osservatori che fedelmente ne hanno seguite le orme.

([1]) Cfr. a questo proposito i 4 casi molto istruttivi pubblicati dal *Chiari* e le osservazioni che li accompagnano.

Esclusi dunque tutti questi casi, nei quali il quadro morboso non offre tutta quella precisione e completezza che abbiamo visto esser necessarie perchè possano intitolarsi alla malattia delineata dall'Anatomo-patologo fiorentino, vediamo quali sono le osservazioni che soddisfano a tutte le esigenze della critica. Secondo le mie ricerche esse sarebbero le seguenti: 6 casi pubblicati complessivamente dal *Banti*, 2 dal *Cavazzani*, 1 di *Bonardi*, 1 di *Silva*, 1 di *Ascoli*, 1 di *Breuer*, il 1° caso di *Benvenuti*, 1 di *Gangitano*, il 1° caso di *Quénu* e *Duval*, 1 di *Sergi-Trombetta*, 1 di *Cardarelli*, i primi 3 di *Rinaldi*, il 1°, il 2° o il 5° caso di *Micheli*, 2 di *Litten*, 7 accennati da *Senator* e 6 da *Ewald*, 1 di *Roque* e *Bret*, 1 di *Chauffard*, 1 di *Grouzder*, il caso 9° di *Osler*, 1 di *Tansini*, 1 di *Bucco*, 1 di *von Starck*, 1 di *Schiassi*, il 2° caso di *Galvagni*. A questi si dovrebbero aggiungere: i pochi casi di *Sandwith*, 1 caso di *Field*, 1 di *West* e se si vuole anche il caso 9° di *Kast*.

Complessivamente quindi i casi indubbi di malattia del *Banti* fino ad ora osservati ammonterebbero ad una cinquantina.

* * *

Dopo di questa constatazione di fatto, che può avere una importanza puramente dottrinale, passiamo alla parte pratica, vediamo cioè il dato statistico che si riferisce alla cura fatta nei casi osservati.

È noto che questa cura, allo stato attuale della scienza, per riuscire efficace, deve esser chirurgica, e in tal caso può esser di due specie: o sintomatica, o causale. È cura sintomatica la semplice operazione, così detta di *Talma*, che cerca di combattere l'ascite; e lo è pure se associata all'opoterapia e alla splenopessia, come ha fatto lo *Schiassi* nel concetto di favorire la circolazione portale ostacolata e di aprire ai veleni splenici nuove vie perchè si riversino in circolo senza passare per il fegato. È cura causale invece la splenectomia, che colla soppressione del focolaio ove si generano i veleni cirrogeni, impedisce il progredire della cirrosi epatica. A que-

sta operazione, proposta e fatta eseguire la prima volta in questa malattia dal *Banti* stesso, si è molto razionalmente dal *Tansini* aggiunta l'omento-fissazione, quando la cirrosi del fegato è già abbastanza progredita.

Tralascio completamente le cure sintomatiche eseguite, e non mi occupo che della splenectomia e dei resultati con essa ottenuti.

È noto esser molteplici le cause che nella splenectomia fatta per morbo del *Banti* possono condurre alla morte del paziente. Innanzi tutto sono le comuni cause di insuccesso inerenti alla operazione e oggi ridotte al minimo in conseguenza dei progressi della tecnica operativa: l'emorragia e la peritonite.

Poi come ragioni d'insuccesso figurano le tre principali complicazioni che posson seguire a qualunque splenectomia, e che sono state illustrate anche recentemente dall'*Allaria:* la bronco-polmonite, le emorragie gastro-intestinali e le febbri a causa ignota. A queste vanno aggiunti: il collasso e con frequenza non piccola l'ileo, sia spastico che paralitico.

Infine nei malati di morbo del *Banti* possono esservi cause particolari d'insuccesso dipendenti principalmente dalla cachessia e dallo stato di cirrosi epatica più o meno avanzata, onde a maggiore o minore distanza dall'operazione può, come ha osservato il *Banti*, avvenire la morte per insufficenza epatica consecutiva ad un repentino processo di atrofia giallo-acuta.

Ognuno comprende che quanto più la cirrosi è progredita e grave la cachessia tanto più infausta si fa la prognosi della splenectomia, e vi sono casi, come quello osservato dallo *Schiassi*, nei quali il chirurgo può non sentirsi autorizzato ad un intervento radicale. D'altra parte è ovvio pensare che le speranze di successo sono tanto maggiori quanto più sollecito è l'intervento stesso, e massime sono quando non c'è cirrosi epatica, cioè quando la malattia del *Banti* non può ancora in alcun modo differenziarsi dalla semplice anemia splenica.

Vediamo ora, in base agli stessi concetti che ci hanno

guidato a principio, di desumere dai casi pubblicati un dato statistico per ciò che si riferisce ai successi operativi ottenuti fino ad ora in casi di morbo del *Banti* conclamato.

L' *Harris* e l' *Hertzog*, radunando i casi noti fino al 1901 nella letteratura come splenomegalia primitiva trattata colla splenectomia, affermano che essi sono 19, e che si è ottenuto l' 80 °/₀ di guarigioni. Col nome di splenomegalia primitiva però gli AA. comprendono tanto i casi di semplice anemia splenica quanto quelli di malattia del *Banti*.

Il *Legnani* in una accurata monografia sopra le splenectomie eseguite fino al 1902 in Italia, raggruppando pure assieme i casi di anemia splenica e di malattia del *Banti* in un unico capitolo che intitola « Splenomegalie primitive », conclude dicendo che fino ad ora da noi si è ottenuto il 60 °/₀ di guarigioni.

L' *Jordan* finalmente in un recente lavoro, senza indicare le fonti onde trae le sue osservazioni, conclude dicendo che delle varie malattie, nelle quali si deve intervenire colla splenectomia, il morbo del *Banti* è quello che dà le migliori speranze di successo, e constata come sopra 17 casi così operati e noti nella letteratura fino al dicembre 1903 si abbiano avute 14 guarigioni, pari all' 82 °/₀.

Quale valore però spetta a queste statistiche? Intanto l' *Jordan* afferma e non dimostra. Il *Legnani* pone in uno stesso gruppo casi di anemia splenica e casi di malattia del *Banti*, e se noi andiamo a esaminare i suoi quadri statistici precisamente troviamo che fino al 1902 le splenectomie eseguite in Italia dettero l' 80 °/₀ di guarigioni, se praticate in casi di semplice anemia splenica; dettero 5 insuccessi su 8 operati, cioè il 38 °/₀ di guarigioni, se praticate nel vero morbo del *Banti*. L' *Harris* e l' *Hertzog* infine, raggruppando pure, collo stesso sistema del *Legnani*, tutte le splenectomie per splenomegalia primitiva in un unico capitolo, vi comprendono 3 casi di malattia del *Banti*; e così si può osservare che, mentre complessivamente la mortalità è scarsa, in questi ultimi casi è di 1 : 3.

Ciò basta per dimostrare quanto sia necessaria una epu-

razione in queste statistiche, e come la scarsa mortalità da esse segnata non possa riferirsi ai casi di vero morbo del *Banti*, almeno se si vuol seguire per fare la diagnosi di tale malattia l'ordine d'idee dal quale siamo partiti.

* * *

E così mi accingo a fare per mio conto una statistica, aggruppando in un breve quadro i casi indubbi dai quali soli è lecito, secondo il mio modo di vedere, trarre una media. Si comprende che dal quadro stesso sono esclusi per le ragioni già dette il 2° caso di *Benvenuti*, i 2 casi di *Legnani*, i due casi di *Roger* ecc.; del pari sono esclusi, perchè trattati soltanto con cure sintomatiche, il caso di *Schiassi*, quello di *Salvia* e quello di *Fichtner*, nel quale ultimo la diagnosi è, a quanto si è detto, molto discutibile.

Ecco la tabella.

Data	Operatore	Peso della milza	Malato	Operazione	Esito
1826	Quittenbaum	gr. 2113	Donna di 22 anni	Splenectomia	Morte.
29 agosto 1882	Frascani	gr. 1310	Donna di 16 anni	Splenectomia	Morte dopo 24 ore per collasso.
11 giugno 1895	Colzi	gr. 1700	Donna di 29 anni	Splenectomia	Guarigione (successivamente aborto).
17 febbraio 1896	Mangiagalli	gr. 1800	Donna di 20 anni	Splenectomia	Morte dopo 1 ora per collasso.
1 agosto 1896	Colzi	gr. 623	Donna di 43 anni	Splenectomia	Guarigione.
22 aprile 1898	Sergi-Trombetta	—	Donna di 34 anni	Splenectomia	Morte in 18ª giornata per collasso.
27 maggio 1898	Ceci	gr. 1600	Uomo di 21 anni	Splenectomia	Morte in 2ª giornata per collasso.
5 giugno 1899	Quénu e Duval	gr. 2010	Donna di 21 anni	Splenectomia	Guarigione.
17 dicembre 1901	Tansini	gr. 1300	Donna di 24 anni	Splenectomia e operazione di Talma.	Guarigione.
30 gennaio 1902	Carle	gr. 500	Uomo di 16 anni	Splenectomia	Morte in 3ª giornata per collasso.
10 giugno 1902	Gangitano	gr. 1160	Donna di 40 anni	Splenectomia e operazione di Talma.	Morte in 5ª giornata per collasso.
16 luglio 1902	Carle	gr. 470	Donna di 45 anni	Splenectomia	Guarigione.
9 marzo 1903	? Riferito da von Starck.	—	Uomo di 63 anni	Splenectomia	Morte dopo poche ore per collasso.

Quali le conclusioni ultime di queste ricerche bibliografiche?

Innanzi tutto il dato statistico genuino che ci dice come fino ad ora (almeno per quanto è a mia conoscenza) si sia intervenuti colla splenectomia in soli 13 casi di vero morbo del *Banti*, ottenendone 5 guarigioni, pari al 38 %. Cifra questa, come si vede, assai diversa e peggiore di quella dell' *Jordan*.

In secondo luogo la logica e netta conclusione che nel morbo del *Banti* conclamato, cioè giunto al 3° stadio, la prognosi della splenectomia è assai più grave che non nella semplice anemia splenica e nel morbo del *Banti* stesso al 1° stadio, quando ancora dall' anemia splenica non differisce.

Praticamente ciò significa che, venga o no per ora conosciuto quell'argomento serio, positivo e scientifico che secondo il *Banti* ancor non esiste per tenere la sua malattia separata dall'anemia splenica o per unirla ad essa in un unico gruppo nosologico, il chirurgo dovrà quanto più presto è possibile intervenire colla splenectomia in ogni caso di anemia che mostri esser legata ad uno stato morboso della milza. A questo scopo non è chi non veda l' importanza grandissima che hanno tutti gli studi che tendono a stabilir bene i sintomi onde alla diagnosi di anemia splenica arrivare rapidamente e con sicurezza. I lavori fondamentali del *Banti* possono essere a tale proposito con tutto vantaggio completati dalle vedute del *Senator* sull' ematologia dell' anemia splenica e dalle ricerche del nostro *Micheli*.

Posta la diagnosi di anemia splenica è assolutamente dannoso seguitare, come fa il *Barr*, a curare il malato coi farmaci i più svariati, attendendo la comparsa di ulteriori sintomi, fossero anche soltanto quelli del periodo intermedio del morbo del *Banti*. Infatti con tali sistemi curativi non si fa che attendere o la comparsa di una lesione epatica, la cui importanza potrà poi rivelarsi dopo un futuro e necessario atto operativo; o un progresso della cachessia non meno dannosa per il paziente.

Se poi il malato si offrisse al chirurgo presentando già

ascite e altri segni di avanzata cirrosi epatica, non sarà per questo meno indicato l' intervento radicale, ad onta della prognosi molto riservata. È noto infatti, e già lo ricordai, che in questo caso l' infermo avrebbe già numerati i giorni della sua vita, e che colla massima probabilità la sua esistenza non potrebbe protrarsi al di là di un solo anno. D' altra parte la chirurgia pure in questi casi, anche se avanzatissimi, conta già dei successi non numerosi, è vero, ma non per questo meno mirabili. Il caso del *Tansini*, per es., ne è una luminosa prova.

Pisa, Maggio 1904.

Bibliografia.

ALLARIA, Splenectomia nella splenomegalia primitiva. (La Clinica Moderna, pag. 345, novembre 1901).

ASCOLI, Anemia cronica con cirrosi del fegato. (Società Lancisiana degli ospedali di Roma, 16 gennaio 1897. Cfr. in Supplemento al Policlinico, n. 12, pag. 285, 1897).

AZZURRINI, Contributo allo studio delle alterazioni spleniche nella cirrosi epatica. (Lo Sperimtntale, fasc. 5-6, pag. 597, 1902).

BANTI, Dell' anemia splenica. (Archiv. della Scuola di Anat. Patol., Firenze, vol. 2°, pag. 55, 1888).

— La splenomegalia con cirrosi epatica. (Lo Sperimentale, fasc. 5°-6°, 1894).

— La splénomégalie avec cirrhose du foie. (La Semaine médicale, n. 40, 1894).

— Splenomegalie mit Lebercirrhose. (Ziegler's Beiträge, Bd. XXIV, pag. 21, 1898).

— Nuovi studi sulla splenomegalia con cirrosi epatica. (Policlinico M, n. 3, marzo 1898).

— A proposito della splenomegalia primitiva con anemia. (Clinica Moderna, n. 27, pag. 209, 1898).

— Due parole in risposta alle osservazioni del dott. *Finzi*. (Policlinico M., n. 6, pag. 295, 1898).

— Splenomegalia con cirrosi epatica. (Accad. Medico-Fisica Fiorentina, 11 gennaio 1900).

— Splenomegalie primitive. (Riforma Medica, n. 50-53, 1901).

— Le leucemie. Congresso patologi italiani, Firenze, ottobre 1903. (Cfr. in Sperimentale, fasc, 6°, pag. 786, 1903).

— Die Leukämien. (Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., n. 1, 1904).

BARR, Three cases of Banti's Disease. (The Lancet, 23 agosto, pag. 493, 1902).

BAYER, Münchener medicinische Wochenschr., n. 3, 1904.

BENVENUTI, Sulla splenomegalia con cirrosi epatica. (Arch. Italiano di Med. Interna, fasc. 3-6, 1899).

BESSEL-HAGEN, Ein Beitrag zur Milz Chirurgie. (Deutsche Gesellsch. f. Chirurg., pag. 714, 1900).

BONARDI, Contributo clinico alla conoscenza della splenomegalia susseguita da cirrosi epatica. (Gazz. degli osped. e delle cliniche, n. 1, 1897).

BORISSOWA, Beiträge zur Kenntnis der Banti'schen Krankheit und Splenomegalie. (Virchow's Archiv., Bd. 172, H. 1, 1903).

BREUER, Ein Fall von Banti'sche Krankheit. (Wiener klin. Wochenschr., n. 33, pag. 857, 1902).

BRILL, Americ. Journ. of the medic. Sciences, n. 4, aprile 1901.

BUCCO, Malattia di Banti e resultati ottenuti coll'operazione di Talma. (La nuova Rivista clinico-terapica, n. 6, giugno 1901).

CARDARELLI, La ipermegalia splenica con cirrosi epatica. (Riv. Critica di Clin. Med., n. 18, 1900).

CARLE, Riferito da *Allaria* in Clinica moderna, pag. 845, novembre 1901 e da *Micheli* in Rivista Critica di Clinica Med., n. 5, pag. 66 e 68, 1903.

CARLE e BOZZOLO, Splenectomia per splenomegalia primitiva. (R. Accad. med. di Torino, 5 luglio 1901, e Riforma medica, vol III, pag. 295, 1901).

CAVAZZANI, Sopra un caso di splenomegalia con cirrosi epatica. (Riforma Med., n. 267-268, 1896).

—— Sulla splenomegalia con cirrosi epatica. (Il Morgagni, n. 11, 1900).

—— Di alcune questioni riguardanti la malattia del Banti. (Riforma Med.. n. 102, 1901).

CECI, Estirpazione di milza ectopica ed ipertrofica. (Congresso Soc. ital. di Chirurgia. Roma 1886). — Cfr. ancora: BENVENUTI, Arch. Italiano di medicina interna, fasc. 3-6, 1899.

CHAUFFARD, Traité de pathologie générale et semiologie du foie. (Paris, 1901).

CHEINISSE, Que faut-il entendre sous la dénomination de maladie de Banti? Revue critique. (Semaine médicale, n. 37, 16 settembre 1903).

CHIARI, Ueber Morbus Bantii. (Prager medic. Wochenschr., n. 24, 12 giugno 1902).

CHIARUTTINI, Contributo allo studio della cirrosi tubercolare. (Clinica Med. Ital., pag. 279, 1901).

COLZI, Riferito da *Banti* in Policlinico M, n. 3, 1° marzo 1898.

EWALD, Berlin. med. Wissensch., 9 novembre 1901. Cfr. in Berliner Klin. Wochenschr., 1901.

FICHTNER, Zur Kenntnis der Banti'schen Krankheit. (Münchener medic. Wochenschr., 11 agosto 1903, pag. 1376).

FIELD, A case of Banti's disease, with diffuse productive nephritis. (Americ. Journ. of the medic. Scienc., marzo 1903).

FINZI, Splenomegalia primitiva con epatite interstiziale flaccida. (Riforma Med., vol. I, n. 22-23, 1897).

— Casuistica della splenomegalia con cirrosi epatica. (Policlinico M, fasc. 6°, pag. 294, 1898).

FRASCANI, Riferito da *Banti* in Archivio della Scuola di Anat. Patol. (Firenze, vol. 2°, pag. 76, 1883).

GALVAGNI-CASARINI, Splenomegalia con cirrosi epatica. (Riforma, Med., vol. 2°, n. 26, 1896).

GANGITANO, Splenectomia ed operazione di Talma per morbo di Banti al 3° stadio. (Gazz. Osped. e Cliniche, n. 117, 12 ottobre 1902, e Riforma med., vol. 4°, n. 33, 1902).

GROUZDER, Rousskaia Wratsch, 16 e 23 febbraio e 2 marzo 1902). (Riferito da *Cheinisse* in Semaine médic., 16 settembre, n. 37, 1903).

GUICCIARDI, Sopra un caso di spleno-epatomegalia primitiva. (Gazz. Osped. e Cliniche, n. 127, 1897).

HARRIS u. HERTZOG, Splenectomy in splenic anämia or primary splenomegaly. (Annal. of Surgery, luglio 1901).

— Ueber Splenectomie bei Splenomegalie primitive. (Deutsch. Zeitschr. f. Chirurg., Bd. 59, pag. 567, 1901, e Berliner Klin. Wochenschr., n. 49, 1902).

HOCKE, Ueber ein an den Banti'schen Symptomencomplex erinnerndes Krankheitsbild, Warhrscheinlich hervorgerufen durch congenitale Lues. (Berlin. Klin. Wochenschr., n. 36, 1902).

JORDAN, Die Indicationen zur Extirpation der Milz. (Berlin. Klin. Wochenschr , n. 52, 1903).

— Die Extirpation der Milz, ihre Indicationen und Resultate (on der Hand von 6 erfolgreichen Splenektomien). (Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir., XI, 3, 1903).

KAST, Ueber Blutbefunde bei Morbus Bantii. (Prager medic. Wochenschr., 14 maggio 1903).

— Ein Fall von Banti'schen Krankheit. (Wien. medic. Wochenschr., 7 marzo 1903).

LANG, Voienno médic. journ., maggio 1903. (Riferito da *Cheinisse* in Semaine médic., n. 37, 1903).

LAUNOIS, Traité de médecine et de thérapeutique de Brouardel-Gilbert. T. 5°, pag. 517, Paris, 1903.

LEGNANI, Un caso di malattia di Banti guarito coll'asportazione della milza. (La Clinica Med. Ital., n. 10-12, pag. 684, 1900. Cfr. Virchow-Hirsch's Jahresbericht, 1901).

— La splenectomia in Italia. (Modena, Società tipografica Soliani, 1903).

LENHOFF, Citato da *Quénu* e *Duval* in Revue de Chirurgie, ottobre 1903.

LEREBOULLET, Les cirrhoses biliaires. (Thése de Paris, 1902).

LITTEN, Berlin. medic. Wissensch., 9 nov. 1900. (Cfr. in Berliner Klin. Wochenschr., 1901).

MANGIAGALLI, Riferito da *Silva* in Riforma Med., vol. II, n. 13–14, 1896.

MARAGLIANO, Splenomegalia primitiva con anemia. (Gazz. Osped. e Clin. n. 70, pag. 744, 1898).

— Le epatiti croniche: anatomia patologica, patogenesi e clinica. (Cronaca della Clinica medica di Genova, vol. VII, 1900).

— Splenomegalia, anemia e cirrosi epatica. (Gazz. Osped. e Cliniche, n. 39, pag. 371, 1902).

— Anemia con splenomegalia. (Gazz. Osped. e Cliniche, n. 12, pag. 90, 1902).

MARCHAND, Zur Kenntnis der Sogenannten Banti'schen Krankheit und der Anämia splenica. (Münchener medic. Wochenschr., 17 marzo 1903, n. 11).

MARINI, Sopra un caso di splenomegalia con cirrosi epatica. (Archivio p. l. Sc. Med., n. 6, 1902).

MICHELI, Note ematologiche sulla malattia di Banti. (Riv. Critica di Clin. Med., n. 5–7, 1903).

MURRELL, A case of acute Banti's disease. (The Lancet, p. 1177, 26 aprile 1902).

OULMONT et RAMOND, Sur un cas de splénomégalie aiguë (maladie de Banti à évolution rapide). (Bulletin médicale, 22 gennaio 1902).

OSLER, On splenic anämia. (Americ. Journ. of the med. Sc., gennaio 1900).

PRIBRAM, Ueber Banti'schen Krankheit. (Prager medicin. Wochenschr., n. 9, 1902).

QUÉNU et DUVAL, De la splénectomie dans la splénomégalie avec hépatopathie cirrhotique. (Revue de chirurgie, ottobre 1903).

QUITTEMBAUM, Riferito da *Banti* in Archivio della Scuola di anat. patol. Firenze, vol. II, pag. 116, 1888.

RAMOINO, Rapporto morboso fra milza e fegato. (Gazz. Osped. e Cliniche, n. 94, 1899).

RINALDI, Contributo alla conoscenza della splenomegalia primitiva con cirrosi epatica. (Riforma med. vol. III, n. 1-3, 1897).

ROGER, La splénectomie dans la maladie de Banti. (La Presse médicale, n. 59, p. 535, 25 luglio 1903).

ROQUE et BRET, Splénomégalie avec cirrhose du foie. (Province médicale, 29 agosto 1896).

SALOMONE, Su di un caso di fibro-adenia splenica di Banti. (Annali di medicina navale, gennajo 1904).

SALVIA, Riferito da *Gangitano* in Riforma medica, n. 117, 1902, e da *Bucco* in Nuova Rivista Clinico-terapica, n. 6, giugno, 1901.

SANDWITH, Brit. med. Journal, 12 settembre, 1903.

SCHIASSI, Un nuovo trattamento nel morbo di Banti al 3° stadio. (Soc. medico-chirurgica di Bologna, 2 maggio 1902, pag. 478 dei rendiconti accademici).

— Le développement chirurgical d'une double circulation complémentaire dans le traitement de quelques maladies hépato-spléniques. (Semaine médic., 27 maggio, pag. 169, 1903).

SENATOR, Ueber Anämia splenica mit Ascites. (Banti'sche Krankheit). (Berlin. Klin. Wochen., n. 46, pag. 1145, 1901).

SERGI-TROMBETTA, Splenomegalia con cirrosi epatica. Splenectomia. (Atti Soc. Ital. di Chirurgia, 1899).

SILVA, Un caso di splenomegalia con cirrosi epatica. (Riforma med., vol II, n. 13-14, 1896).

SILVESTRINI, Cirrosi epatica d'origine splenica. (Riv. Critica di Clinica Med., n. 46, pag. 794, 1901).

SIPPY, Splenic pseudoleukämia (anämia splenica, splenomegalie primitive). (Americ. Journ. of Medic. Sc., vol. 118, pag. 428, 1899).

TANSINI, Splenectomia ed operazione di Talma nel morbo di Banti. (XVI Congresso Società ital. di Chirurgia. Roma, 24 marzo 1902. Cfr. ancora in Riforma Med., vol. II, n. 1, 1902).

TOGLIANI, Contributo terapeutico nella malattia di Banti. (X Congr. Sanitario dell'Alta Italia, Mantova, 4-6 settembre 1902. Cfr. ancora in Gazzetta osped. e clin., n. 110, pag. 1135, 1902).

TONELLI, La splenomegalia primitiva. (Tipogr. Eredi Botta, Torino, 1893).

VON STARCK, Medicinische Gesellsch. in Kiel, 4 luglio 1903. (Cfr. in Münch. med. Wochenschr., p. 1571, 8 settembre 1903).

WEIL et CLERC, De la splénomégalie chronique avec anémie et myélémie. (Archiv. génér. de médec., novembre 1902. Cfr. ancora in Semaine médicale, pag. 373, 12 novembre 1902).

WENTWORTH, Association of anämia with chronic enlargement of the spleen. (Boston med. and Surg. Journ., 3-10-17-24 e 31 ottobre 1901. Cfr. Virchow-Hirsch's Jahresbericht, 1901).

WEST, Società medico chirurgica di Londra, 9 giugno 1896. (Cfr. in Riforma med., vol. II, n. 66, 1876).

ZYPKIN, Zur Pathogenese der Bluterkrankungen. (Virchow's Archiv., Supp. Heft., Bd. 174, pag. 103, 1903).

Spiegazione delle figure.

La FIGURA 1ª rappresenta la malata prima dell'operazione. È tratteggiata l'area occupata dalla milza.

La FIGURA 2ª rappresenta la milza estirpata e indurita in liquido di *Müller*. La milza era stata tagliata in ogni direzione per il prelevamento dei piccoli pezzi da studiarsi al microscopio, e poi ricomposta per la fotografia. Sulla superficie dell'organo si vedono i residui delle numerose aderenze recise durante l'atto operativo.

La FIGURA 3ª (preparato fissato in alcool e colorato col metodo di *Unna-Tänzer-Livini*; = *Zeiss*, ob. C, ocul. 4) rappresenta un follicolo splenico nel quale il reticolo adenoideo è costituito quasi esclusivamente da fibre elastiche. Alcune di tali fibre trovansi attorno a un vaso situato fuori del follicolo. Nelle maglie della polpa esiste qualche sfaldamento degli endoteli.

La FIGURA 4ª (preparato fissato in liquido di *Müller* e colorato col metodo di *Weigert-Fischer*; = *Zeiss*, ob. A, ocul. 4) rappresenta la neoformazione delle fibre elastiche nella polpa splenica attorno ad una grossa vena. Tali fibre entrano ancora nei follicoli vicini e partecipano alla costituzione del loro reticolo.

La FIGURA 5ª (preparato fissato in liquido di *Müller* e colorato col metodo di *van Gieson*; = *Koristka*, ob. 7*, ocul. 4) rappresenta la fibroadenia splenica che si inizia in un follicolo ed è in qualche zona del follicolo stesso avanzatissima. La parete dell'arteria centrale follicolare è trasformata in connettivo fibrillare nel quale più non è riconoscibile la struttura delle tuniche che la compongono.

La FIGURA 6ª (preparato fissato in liquido di *Müller* e colorato con emateina alluminica ed eosina; = *Zeiss*, ob. A, ocul. 4) rappresenta la parete di una delle grosse vene spleniche. Notasi in una zona limitata una considerevole proliferazione del tessuto sotto-endoteliale dell'intima.

Fig. 1ª

Fig. 2 a

Firenze — Società Tipografica Fiorentina — 8-1904

Dott. Guido Ferrarini. — Sopra un caso di splenomegalia con cirrosi epatica.

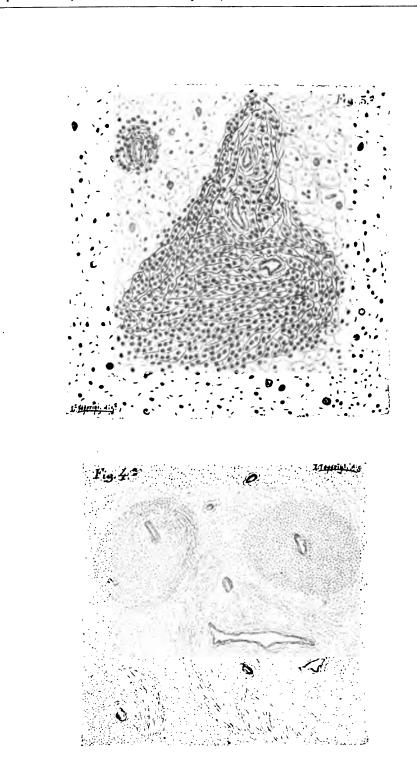
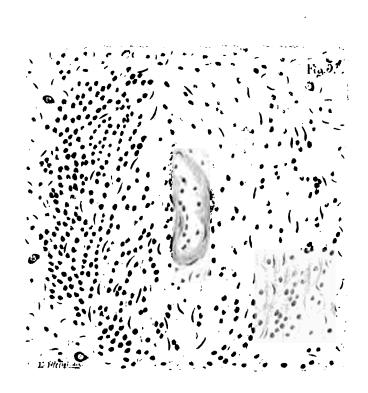
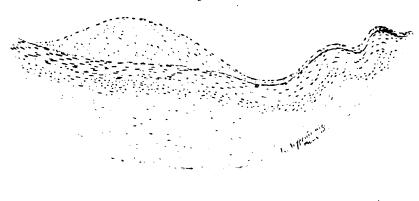



Fig. 6ª.

Firenze — Società Tipografica Fiorentina — 8-1904.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 24 Febbraio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BANCHI, BANTI, BUFALINI, CELONI, CHIARUGI, DADDI, GIUNTOLI, GUERRINI, LIVINI, LUSTIG, PICCHI, PELLIZZARI, PURITZ, RADAELI, TIBERTI.

Pieragnoli. — *Norme di profilassi antitubercolare nell' Istituto Demidoff.* (Non consegnato il manoscritto).

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 3 Marzo 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: AZZURRINI, BADUEL, BANCHI, BANTI, BARGIONI, BUFALINI, BURCI, CELONI, CHIARUGI, DADDI, FANO, GIUNTOLI, GUIDI, LEVI, LIVINI, LUGARO, LUSTIG, MARCACCI, MYA, PELLIZZARI, PICCHI, PIERACCINI, PIERAGNOLI, RADAELI, TANZI, TIBERTI, STORI.

Massart. — *I linfociti nei liquidi pleurici.* (Non consegnato il manoscritto).

Banchi Arturo. — *Studio anatomico di un cervello senza corpo calloso.*

L'attuale studio si riferisce al cervello che fu presentato già appena raccolto, all'Accademia, nella seduta del 20 febbraio 1901.

Dalle ricerche bibliografiche condotte risulta che i casi simili a questo, resi noti, sono fino ad oggi 60, però ne abbiamo soltanto 35 di mancanza completa e la maggior parte si riferisce a idioti od epilettici; poichè quindici soli casi furono riscontrati in individui ritenuti normali. L'interesse del caso attuale risiede, più che nella rarità del fatto della assenza del corpo calloso, e delle altre commissure del cervello, nella circostanza che all'infuori di detta mancanza tutto il resto dell'organo rimaneva perfettamente normale tanto dal lato anatomico come da quello funzionale.

Il cervello apparteneva ad una donna morta al 73° anno di età, e che non aveva mai richiamata l'attenzione di alcuno, familiari o medici, sul proprio sistema nervoso centrale.

Cranio. — Il cranio del soggetto presentava una forte plagiocefalia e plagioprosapia. Era marcatamente brachicefalo, elattocefalo ed ipsicefalo. Il carattere della ipsicefalia, per quello che ho potuto rilevare, è quasi costantemente presente nei casi analoghi riferiti dagli autori. Il carattere della brachicefalia pure è costante, ma è anche costante il fatto che le osservazioni riguardano tutte individui appartenenti a regioni nelle quali la brachicefalia predomina; nel caso unico di dolicocefalia osservato da *Randaccio* a Palermo, abbiamo la prova che l'indice cefalico rappresenta in questi casi il momento etnico più che la influenza dell'anomalia cerebrale. Nei casi non complicati da idrocefalo era pure costante il carattere della elattocefalia.

Nel cranio si hanno molte disposizioni anormali, delle quali alcune son legate alla asimmetria che il cranio cerebrale e faciale presentano, altre sono dipendenti dalla anormale disposizione di alcuni tra i seni venosi della dura madre, e specialmente in rapporto con il sistema dei canali venosi emissarii.

La asimmetria del cranio più o meno marcata fu riconosciuta in tutti i casi di corpo calloso mancante, ed anzi il *Bruce* vede, a torto, in essa la causa indiretta della mancanza del corpo calloso.

Peso dell' encefalo. — Il peso dell' encefalo nel caso nostro è stato di 1079 grammi e, tenuto conto delle medie date da *Calori* per i brachicefali di sesso femminile, risulta inferiore alla media.

Gli emisferi offrono una differenza in meno di 92 grammi.

Forma e dimensioni. — La forma del cervello fu studiata sul modello in gesso della cavità cranica.

Il cervello è asimmetrico rispetto a tutti e tre i piani. Esso risulta brachiencefalo ed il suo indice supera di 4,38 l'indice cefalico.

Nella metà destra abbiamo un cervello corto, largo e non molto alto, nella metà sinistra, corto, largo ed alto.

Da opportuni confronti, tra la forma e l'encefalo conservato, apparisce che a sinistra sono più sviluppati che a destra i lobi occipitale e parietale, meno sviluppati i lobi frontale e temporale. L'emisfero destro supera per il peso il sinistro di 28 gr.

Solchi e circonvoluzioni. — Il cervello non offre da questo lato caratteri di sviluppo deficiente. Le circonvoluzioni larghe e complicate, i solchi profondi e regolari non fanno differire l'encefalo a prima vista da un cervello normale. Soltanto la direzione e la disposizione dei solchi e delle circonvoluzioni sulla faccia mediale apparisce con aspetto anormale e caratteristico.

Sulla faccia laterale o convessa degli emisferi noi possiamo riconoscere tutte le circonvoluzioni e tutti i solchi presenti nei cervelli normali, e quasi con la stessa disposizione, solo è da notare che i solchi terziari e secondarii che hanno decorso trasversale (trasverso-verticale) sono molto marcati nei tre lobi frontale, parietale e occipitale.

Sulla faccia interna dell'emisfero noi abbiamo grande sviluppo delle pieghe che collegano le circonvoluzioni periferiche alla regione del limbus, e tra queste pieghe molto profondi i solchi che non si arrestano al solco calloso marginale o del cingolo, ma raggiungono l'ilo dell'emisfero. Manca infatti su questa faccia mediale la sezione di impianto del corpo calloso, e manca il gyrus cinguli. Il solco del cingolo, o calloso marginale, è appena accennato nella porzione subfrontale, e colla sua porzione marginale contribuisce a formare uno dei solchi radiati che vanno dall'ilo al margine della fessura interemisferica.

Su questa faccia abbiamo che le scissure occipito-parietale e calcarina non si uniscono (ad ipsilon (Y) sdraiato) in un tratto comune prima di giungere all'istmo del giro fornicato, ma rimangono indipendenti e separate da pieghe che si sono sollevate dal loro fondo; anzi per opera di queste pieghe la scissura occipito-parietale è sdoppiata in due rami paralleli.

Sulla faccia interna delle due metà del cervello si riconosce la formazione del trigono, mancante però della lyra, e quindi distinta in due metà indipendenti, ciascuna connessa colla metà corrispondente del cervello. Manca ogni traccia di setto lucido.

Tutto il rimanente offre un aspetto perfettamente normale.

Studio microscopico del cervello. — Ciascuna delle due metà del cervello fu sezionata in serie, e le fette furono colorate col metodo *Weigert* (1885). Lo studio delle sezioni confermò la mancanza assoluta e totale del sistema commissurale, cioè del corpo calloso, della commissura anteriore e della lyra. I fasci di associazione degli emisferi, il cingolo, il fascio longitudinale superiore, e l'inferiore, il fascio uncinato, ecc., apparirono normalmente sviluppati e situati, e ben distinti e separati tra loro, e dalla nuova formazione che occupava la regione attorno all'ilo ove trovasi normalmente l'impianto del corpo calloso.

Questa nuova formazione è composta da un grosso fascio di fibre, a decorso prevalentemente sagittale, fibre che poterono essere distinte in tre gruppi.

Le fibre del primo gruppo costituiscono un sistema associativo occipito-frontale.

Le fibre del secondo gruppo formano un secondo sistema associativo occipito-parietale e parieto-frontale, più corto del primo.

Il terzo gruppo è costituito da fibre che provengono dalla corteccia del girus cinguli, e forse anche dalle regioni più avvicinanti della corteccia mediale del lobo parietale, e che, perforando d'alto in basso i fasci del primo e del secondo gruppo, scendono fino sul margine ventrale della formazione, ove si fanno sagittali e si accollano ai fasci del trigono, seguendo questi fasci verso l'innanzi. Al punto in cui il trigono piega nel suo pilastro anteriore queste fibre si separano dai fasci del trigono, procedono più oltre verso il polo frontale, indi volgono ventralmente e si perdono nella regione della sostanza perforata anteriore, ove si intrecciano con fibre che rappresentano le radiazioni olfattive di *Zuckerkandl*, fuori del setto lucido mancante, ma contenute in quel tratto della parete che questo setto avrebbe dovuto costituire. Questo terzo gruppo rappresenta evidentemente il fornix longus così detto di *Forel*, quale è descritto da *Honnegger*, da *Kölliker*, da *Elliot Smith*, nei mammiferi e nell'uomo; però in questo caso nostro esso è molto più facile a seguire in tutti i suoi rapporti, tanto che ci ha permesso di riconoscere nell'uomo molti fatti fin'ora soltanto concepiti come ipotesi [1].

L'intiera formazione mediale, costituita da fasci sagittali associativi, io nominai fascio longitudinale mediale, e corrisponde al Balkenlangsbundel di *Probst*, al fascio occipito-frontale di *Onufrovicz*. Non è giusto, come fa il *Dejerine*, identificare il fascio mediale descritto da *Onufrovicz*, *Kaufmann*, ecc., con quel fascio che *Dejerine* descrive lateralmente al nucleo caudato nel cervello normale. Infatti il detto fascio occipito-frontale di *Dejerine* esiste anche nel caso mio, perfettamente distinto dal fascio mediale longitudinale, e merita piuttosto il nome di fascio del tapetum.

Il fascio mediale longitudinale non è a parer mio un fascio che rappresenti un'eterotopia *sui generis* del corpo calloso, come asserì primo il *Sachs* e come gli ultimi autori, *Protst*, *Arndt* e *Sklarek*, sembrano disposti ad ammettere; non è nemmeno la stessa cosa del fascio di *Bourdach* come pensarono *Onufrovicz* e *Kaufmann*. Questa formazione, prescindendo dal terzo gruppo di fibre che formano il sistema del fornix longus, è un fascio di associazione mediale che si costituisce, o meglio che si fa manifesto e si accresce, nei casi in cui manca la formazione

(1) Il lavoro è in corso di stampa con tavole nell'*Archivio italiano di anatomia e di embriologia.*

della commissura del corpo calloso; ma è verosimile ammettere che anche nei casi normali sia presente, e rappresentato da fibre dissociate, isolate e scarse, nascoste in mezzo all'abbondanza delle fibre commissurali del corpo calloso.

Rombencefalo. — Il cervelletto è voluminoso ed il suo peso assoluto, se non eccezionale, certo è tra i più elevati. È asimmetrico, poichè l'emisfero sinistro è più lungo e più stretto, quello destro è più largo e più breve. I lobi cerebellari sono normali a destra, a sinistra invece sono irregolari di forma e di posizione. A sinistra è molto sviluppato il lobulo digastrico.

Il ponte ed il bulbo sono pure un po' asimmetrici; però lo studio delle sezioni non dimostra notevoli irregolarità nella struttura, soltanto apparisce che a sinistra il sistema dei fasci sagittali nel ponte è più dissociato, a destra i nuclei grigi ventrali del ponte stesso appariscono più concentrati. Nel bulbo la piramide di sinistra è più larga e meno rilevata del normale, e del lato opposto.

Considerazioni etiologiche. — Intorno alla natura delle cause, che possono aver determinata questa anomalia, io non credo che pel caso in termini si possa parlare di idrocefalo; escludo che si possa trattare di azione meccanica esercitata dalle meningi o dalle irregolarità di conformazione e di sviluppo del cranio e della sua base, e questo perchè il modo di sviluppo del corpo calloso e della commissura anteriore non avvalorano siffatte ipotesi. La causa prima sfugge alla mia ricerca nè voglio fare ipotesi che sarebbero, verosimili o no, senza fondamenti di fatto.

Sono di opinione che l'arresto di sviluppo, o la lesione, siansi verificati nella porzione mediale della lamina terminale del telencefalo circa al quarto mese di vita intrauterina.

È assolutamente da escludere che la mancanza del corpo calloso sia un fatto teromorfo, come mostrarono tendenza ad ammettere alcuni autori.

Il prof. **Fano** domanda all'O. se esistevano nella donna delle anomalie dal punto di vista funzionale.

Il dott. **Banchi** risponde che non ne esistevano.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 10 Marzo 1904.

Presiede il Prof. E. TANZI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BESSONE, BUFALINI, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DEL GRECO, FILIPPI, FRANCESCHI, GIUNTOLI, GUERRINI, LEVI, LIVINI, MYA, ORLANDINI, PIERACCINI, PIERAGNOLI, PELLIZZARI, PEREYRA, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STORI, TANZI, TIBERTI.

Giuntoli. — *Della trasformazione delle sostanze di rifiuto come mezzo di lavaggio delle fogne.* (Non consegnato il manoscritto).

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 17 Marzo 1904.

Presiede il Prof. E. TANZI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BARGIONI, BURCI, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, FANO, FRANCIONI, GIUNTOLI, GUERRINI, LEVI, LIVINI, LUGARO, MYA, ORLANDINI, PACCHIONI, PIERAGNOLI, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STORI, TONARELLI, TIBERTI.

Levi. — *Nuovi fatti pro e contro la teoria del neurone.* (Non consegnato il manoscritto).

Lugaro. — I varî principî che costituiscono la teoria del neurone non sono così connessi che la caduta di uno implichi quella degli altri, nè sono ugualmente attaccati: occorre perciò esaminarli separatamente. Il principio dell'unità anatomica del neurone si può considerare sotto due aspetti: unità cellulare e unità anatomica in genere. Lo sviluppo pluricellulare della fibra nervosa non è dimostrato; la presenza di nervi motori nell'anencefalia e nell'amielia si spiega bene con l'origine pluricellulare della fibra ma si può spiegare anche con altre ipotesi; le esperienze di *Bethe* sulla rigenerazione sono certamente importantissime e assai suggestive contro l'unità cellulare del neurone, ma non sono

esenti da critiche. Se anche il concetto dell'unità cellulare cadesse, resterebbe quello dell'unità anatomica, cioè di complesso organico di parti integrate. Contro questo concetto non si hanno dei fatti, ma due ipotesi infondate e non necessarie; quella della sostanza grigia intercellulare di *Nissl*, e l'altra pure di *Nissl* sull'esistenza di fibre nei centri non dipendenti da cellule nervose. Il principio dell'unità anatomica del neurone non è affatto distrutto dalla constatazione di reticoli negli invertebrati; questi reticoli non sono diffusi, ma differenziati. Nei vertebrati non vi è alcuna prova che esista alcunchè di simile. Sulle reti pericellulari e peridendritiche di *Golgi* neppure due autori hanno la stessa opinione. Molti negano peraltro che siano un elemento conducente. L'O. sostenne che esse sono un prodotto artificiale situato negli interstizi tra gli elementi nervosi; questa opinione è oggi ripresa con validi argomenti da *Ramon y Cajal*. Nessuno ha potuto dimostrare il passaggio di neurofibrille dall'esterno all'interno della cellula. È verosimile che vi siano due o più tipi di sistemi nervosi, differenziatisi nell'evoluzione filogenetica e che la differenza tra invertebrati e vertebrati si riferisca appunto all'esistenza o no di anastomosi interneuroniche. Queste anastomosi sono forse più accentuate ancora nelle reti nervose delle meduse e nel sistema periferico intestinale cardiaco; ma ciò non toglie che l'individualità del neurone si possa mantenere. L'esperienza di *Bethe* sul *Carcinus maenas* non dimostra nulla contro la legge della polarizzazione dinamica, anzi essa semplifica in modo schematico la formula modificata di *Cajal*. I dati di *Bethe* sull'esistenza di fibrille che passano da un dendrite all'altro e da un ramo all'altro di uno stesso dendrite sono inesatti ed incompleti: come dimostra il nuovo metodo di *Cajal*, non esistono nelle cellule fibrille interamente isolate; tutte le cellule hanno una struttura più o meno reticolata. L'O. nella prossima adunanza dimostrerà dei preparati con questo nuovo metodo. Esistono tuttavia dei filamenti primari che passano da un dendrite all'altro: essi possono essere interpretati come organi di distribuzione interna dell'energia del neurone, possono servire a provocare una reazione in tutti i dendriti anche quando un solo è stimolato. Per l'esistenza di questa reazione, che si estrinseca in caratteristiche modificazioni morfologiche, depongono alcune esperienze dell'O. Il contrasto tra l'esperienza di *Pregaldino* e quella di *Steinert* si spiega col fatto che nei cani, come dimostrò l'O. non esistono fibrille che passino direttamente dalla branca periferica alla branca centrale del prolungamento delle cellule sensitive, mentre, secondo *Bethe*, queste fibrille dirette esisterebbero nelle rane.

Concludendo si può dire che se il neurone è discutibile come unità cellulare non lo è come unità anatomica. La continuità di un neurone coll'altro non è dimostrata nei vertebrati; negli invertebrati può avere il significato di speciale adattamento morfologico a speciali modalità di funzione. La legge della polarizzazione dinamica, che assegna al corpo

cellulare e ai dendriti funzioni recettrici e all'axone funzione di scarica, rimane integra.

Prendono la parola sullo stesso argomento il prof. **Fano** ed il dottor **Salaghi**.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 14 Aprile 1904.

Presiede il Prof. E. TANZI, *Vice-Presidente*.

Sono presenti i Soci: Baduel, Banchi, Bufalini, Chiarugi, Daddi, Fano, Flora, Franceschi, Francioni, Giuntoli, Grazzi, Lenzi, Levi, Livini, Lugaro, Orefici, Pereyra, Picchi, Pieragnoli, Polverini, Salaghi, Stori.

Continua la discussione sulla teoria del neurone alla quale prendono parte il prof. **Fano**, il prof. **Chiarugi**, il dott. **Levi**, il dott. **Lugaro** che mostra dei preparati ottenuti col nuovo metodo di *Cajal*.

Tonarelli. — *Sulla rigenerazione dei nervi periferici.*

L'O., come corollario alla discussione intorno alla questione tanto dibattuta in istoneurologia, la questione del neurone, riferisce sopra una serie di esperienze, praticate allo scopo di portare un contributo alla soluzione del problema istologico della rigenerazione nervosa periferica; illustrando la sua dimostrazione con tavole microfotografiche.

Dopo aver detto rapidamente delle odierne conoscenze sulla istogenesi embrionale del nervo, colle quali sono in rapporto di dipendenza le due teorie predominanti in ordine al meccanismo di rigenerazione; espone i resultati delle sue osservazioni istologiche, ottenuti coi metodi di tecnica più perfezionati e più precisi, che hanno condotto l'*Apathy* e *Bethe* alle loro conclusioni, e specialmente col metodo della dilacerazione; i quali resultati conducono alla conferma del significato di neuroblasti, dato da *v. Büngner* alle cellule della guaina di *Schwann*; per cui il cilindrasse neoformato non deve esser considerato come un prolungamento del vecchio cilindrasse preesistente nel moncone centrale, ma come un sistema di cellule differenziate. (Il lavoro in esteso è in corso di pubblicazione nel « Morgagni »).

Il Vice-Segretario degli Atti
L. Picchi.

Adunanza pubblica del dì 21 Aprile 1904.

Presiede il Prof. E. TANZI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DADDI, GIUNTOLI, GUIDI, LEVI, LUGARO, ORLANDINI, PEREYRA, PICCHI, PIERAGNOLI, RADAELI, TANZI.

Radaeli Francesco. — *Nuove ricerche sul ricambio materiale nel « lichen ruber planus » e sul modo di agire dell' arsenico.*

Dopo aver ricordato alcune ricerche delle quali ha dato comunicazione all'Accademia in altra occasione, l'O. riferisce i resultati di una nuova serie di osservazioni eseguite sopra cinque ammalati di *lichen ruber planus*, sopra un caso di psoriasi e un caso di sarcoma idiopatico multiplo cutaneo, curati con iniezioni d'arseniato di soda.

I risultati principali delle sue osservazioni sono i seguenti:

1. L' arsenico, somministrato a dosi terapeutiche *relativamente* elevate, è capace di determinare una modificazione del ricambio che consiste in una diminuzione della proporzione dell' azoto eliminato sotto forma di urea e in un aumento parallelo delle altre sostanze azotate (azoto degli amido-acidi, azoto precipitabile colla soluzione fosfo-wolframico-cloridrica).

2. Nel *lichen ruber planus* la risoluzione della eruzione cutanea coincide col momento in cui si determina questa modificazione del ricambio.

Bardelli presenta una malata operata dal prof. *Guaita* di *estrazione di cisticerco sub-retinico* dall' occhio sinistro, il 3 marzo ultimo decorso. I primi disturbi datavano dal settembre antecedente; era entrata in Clinica alla fine di gennaio, e nel periodo d' osservazione si poterono constatare con evidenza i movimenti del cisticerco, specie coll' ausilio della corrente faradica. L' operazione fu rapida e la vescicola fuoriuscì senza alcuna manovra appena incisa la coroidea: col taglio si era caduti esattamente sulla sede del parassita. Il decorso post-operatorio fu regolare e rapidissimo, e la malata, che prima dell' operazione aveva V = 0.08, ha ora V = 0.01 e di sicuro continuerà a migliorare; la tensione è normale.

È questa la quinta osservazione, che si pubblica in Italia, di estrazione di cisticerco endoculare con conservazione della vista: le altre appartengono a *Scimemi*, *De Vincentiis*, *Reymond* (*Bajardi*) e *Bocchi*.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 28 Aprile 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: BADUEL, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CAPEI M., CHIARUGI, DADDI, DEL GRECO, FRANCIONI, GIUNTOLI, GRAZZI, LEVI, LUISADA, MYA, PACCHIONI, PEREYRA, PICCHI, RADAELI, SALAGHI.

Prof. G. Del Greco. — *Un caso di ernia della tuba strangolata.* (Non consegnato il manoscritto).

Prof. G. Mya. — *Diagnosi differenziale tra gli eritemi dovuti al siero antidifterico e gli eritemi d'origine infettiva.*

È noto che nelle sale dei difterici si verificano con molta frequenza forme esantematiche dovute in massima parte all'azione tossica del siero eterogeneo. Questi esantemi assumono per lo più il tipo dell'orticaria; ma vennero anche descritti eritemi a tipo scarlattiniforme e morbilliforme.

Ora è molto importante dal punto di vista profilattico distinguere le forme sieroterapiche propriamente dette dalla forma dovuta ad altre malattie contagiose, essendo facile che in un reparto difterico si sviluppino la scarlattina e il morbillo con notevole aumento della mortalità, quando non venga in tempo provveduto all'isolamento dalla prima forma sospetta.

Relativamente agli esantemi scarlattiniformi che occorrono in difterici, trattati col siero, è già stato sollevato da qualche autore (*Leiner*, *Lobligevis*), il dubbio che si trattasse invece di scarlattina vera, tanto più che queste forme occorrevano spesso in forma epidemica e continuavano a manifestarsi, fintantochè non venivano adottate energiche misure di profilassi (isolamento e disinfezione). Parve opportuno a me utilizzare per la diagnosi differenziale la reazione biologica della precipitazione dell'albumina del siero cavallino, che, come risulta dalle ricerche di *Hamburger*, *Virquet* e *Schick* confermate in questa stessa clinica dal *Francioni* mediante ricerche proprie, compare nel sangue dei soggetti durante il periodo di manifestazione dei fenomeni proprii della malattia da siero.

Il mio ragionamento era il seguente. Se contemporaneamente alla comparsa di un esantema scarlattiniforme, il siero del malato presenta precipitine specifiche per il siero antidifterico, è logico attribuire l'esantema ad un'azione tossica del siero medesimo; se la reazione precipitante

specifica invece è assente, conviene invece attribuirlo ad una malattia infettiva indipendente dal siero stesso, e che ha colpito accidentalmente l'ammalato.

Ho incaricato il dott. *Francioni* già pratico di simili ricerche di verificare il fenomeno nei casi di eruzione scarlattiniforme, che eventualmente comparissero nel padiglione difterici nel corso del corrente anno. In cinque casi il resultato fu negativo : vale a dire mancò costantemente la reazione specifica precipitante verso il siero antidifterico nel sangue dei malati. In base a queste ricerche io mi sono ritenuto autorizzato ad escludere che l'eruzione scarlattiniforme nei casi in questione fosse dovuta al siero e l'attribuii invece alla comparsa di un'accidentale malattia infettiva.

Nella maggioranza dei casi si tratta di scarlattina, vale a dire di una malattia eminentemente contagiosa e grave. Ma è anche possibile che in altri casi, come in quelli occorsi quest'anno nel padiglione difterici, si tratti d'infezioni differenti, dovute a piogeni, a bacillo emofilo, nel quale caso il decorso clinico, la scarsa o mancante sintomatologia faringea la poca contagiosità potranno bene illuminare il medico.

Concludendo, la reazione biologica della ricerca delle precipitine specifiche verso il siero antidifterico nel sangue di bambini iniettati col siero stesso e affetti da fenomeni eruttivi cutanei può servire come elemento prezioso di giudizio per distinguere gli esantemi sieroterapici propriamente detti dagli esantemi dovuti a malattie infettive intercorrenti (scarlattina, influenza, infezioni settiche).

Il Segretario degli Atti
F. RADAELI.

Adunanza pubblica del dì 5 Maggio 1904.

Presiede il Prof. E. TANZI, *Vice-Presidente.*

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BUFALINI, BURCI, CELONI, CHIARUGI, DADDI, GIUNTOLI, GRAZZI, GUIDI, ORLANDINI, PELLIZZARI, PEREYRA, PURITZ, RADAELI, SALAGHI, STORI, TANZI.

Il **Presidente** comunica alla Accademia la morte del socio dottore *E. Kurz* e annuncia che sono state mandate alla famiglia del defunto le condoglianze della Accademia.

Prof. E. Burci. — *Contributo alla patologia ed alla cura dell' aneurisma cirsoideo.*

Ha operato, dopo avere provveduto alla emostasia preventiva, due aneurismi cirsoidei, l'uno della mano l'altro del capo, mediante la esportazione della massa e colla legatura doppia e la intermedia incisione dei vasi periferici ectasici.

Presenta le fotografie del 2° caso, prima e dopo la operazione; da esse risulta la gravezza del processo morboso ed il buon risultato ottenuto colla cura chirurgica. Anche nel 1° caso il risultato curativo fu buono.

Ma più che la cura ed il resultato ottenuto con essa, ha importanza il reperto anatomo-patologico. Dalle ricerche istologiche praticate in questi due casi evidentemente risulta, che le modificazioni che si rinvengono nel sistema vascolare sono presso che analoghe a quelle che caratterizzano l'aneurisma arterio-venoso.

Se lo stato anatomico delle due affezioni è molto simile (ciò che contradice le opinioni che si sono avute in proposito dai più anche in tempi assai recenti) resta spiegata la grande somiglianza dei caratteri fisiopatologici e clinici, e logica ne scaturisce la conseguenza, che debbano esistere analogie nella patogenesi dei due processi morbosi.

Nel così detto aneurisma cirsoideo è evidente che esiste larga comunicazione fra vasi arteriosi e venosi. Ma questa come si verifica? Essa può avvenire per una emoangectasia capillare che spesso preesiste, favorita talora ed aggravata da stimoli meccanici lievi e prolungati e da diuturne o ripetute modificazioni del circolo sanguigno in quel territorio, forse anche per la preesistenza di congenite comunicazioni fra arterie e vene ammesse oramai da diversi anatomici, che secondo il *Grosser* ed il *Vastarini-Cresi*, si svilupperebbero lentamente nella vita extrauterina. Questo si accorderebbe col fatto che questo stato morboso si manifesterebbe con maggiore frequenza fra i 15 e i 30 anni, e la sede più frequente di tali comunicazioni agli arti ed al capo concorda anche colla sede più comune di esso.

Dott. Salaghi Mariano. — *Cura meccanica preventiva del bacino piatto rachitico* (con presentazione di 3 malate).

L'O. prende punto di partenza dai risultati ottenuti con forti manipolazioni raddrizzanti nel ginocchio valgo femorale non grave di bambini dal 2° al 5° anno, e anche al 10°-11° anno di età, per proporre un nuovo metodo di cura del bacino piatto rachitico. Esso consiste essenzialmente in pressioni manuali metodiche esercitate sulle squame iliache in decubito laterale della paziente sopra un piano rigido, col bacino riposante su di un cuscino duro non troppo alto. Queste pressioni devono avere un'azione meccanica diretta tanto maggiore per l'esistenza di più sinfisi nell'anello pelvico, la sinfisi pubica e le sacro-iliache, e un'indi-

retta, nel senso di aumentare la coniugata vera o diametro retto dello stretto superiore, prevenendo così o correggendo la conseguenza più grave della deformità rachitica del bacino. L'azione indiretta si fonda sull'influenza esercitata dalla pressione sulle cartilagini a Y delle cavità cotiloidi, la cui ossificazione è compiuta verso il 16° anno di vita: ne risulterebbe per tal guisa modificato l'ulteriore sviluppo dello scheletro da esse dipendente: nello stesso modo che le pressioni sul condilo interno del femore nel ginocchio valgo influiscono doppiamente, in modo diretto e in modo indiretto sullo sviluppo della cartilagine epifisaria inferiore.

La cura dei tre casi presentati, riguardanti bambine rachitiche di 2-5 anni, durò alcuni mesi e dette il seguente risultato rilevabile dalle misure comparative del bacino a principio e a termine: mentre alcune misure mostrarono un aumento sensibile o notevole, la distanza tra le creste iliache rimase stazionaria o fu poco aumentata. Si avrebbe dunque avuto un effetto utile sulla forma del bacino, cioè sulla coniugata vera.

Il metodo può dirsi in generale applicabile dal 2° al 16° anno; ma l'O. crede si debba dar la preferenza, ove sia possibile, ai casi da 2 a 4 anni, quando si deve pensare a un rachitismo tuttora in corso benchè tendente a guarigione. Sarà inoltre indicata l'età dai 7 ai 10 anni, coincidente con più vivace accrescimento dello scheletro e colpita di preferenza da una forma comune di rachitismo tardivo, vale a dire dalla scogliosi abituale. Nell'età ulteriore si potrà trar profitto dalla maggior mollezza congestizia del bacino nel periodo mestruale, per insister di più durante il medesimo nelle applicazioni. Naturalmente man mano che ci avviciniamo all'ultimo termine di età gli effetti della cura saranno piuttosto correttivi che preventivi. Nella 2ª infanzia l'indicazione si avrà quando esista una delle deformità da pressione dell'adolescenza, scogliosi abituale, ginocchio valgo o piede piatto-valgo statico che devono, conformemente agli ultimi studi, farci pensare all'esistenza di un rachitismo tardivo: ulteriori indicazioni alla cura saranno fornite dalla misurazione esterna del bacino e dalla radiografia.

L'O. ha potuto studiare 2 scheletri di bambini rachitici in questo Museo di anatomia patologica: l'uno è un caso di rachitismo fetale, l'altro appartiene al 2° anno di vita. In ambedue si osservano alcune alterazioni proprie del bacino piatto rachitico. Sarebbe così avvalorata la supposizione, che le note caratteristiche del bacino rachitico possano esistere fino dai primi anni di vita.

L'O. crede importante il nuovo metodo, che s'impone per la sua razionalità, per la grande frequenza del bacino piatto rachitico e la grande mortalità dei bambini da esso determinata, come ben sanno gli ostetrici.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Seduta pubblica del dì 19 Maggio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: BADUEL, BANCHI, BURCI, CACCIA, CELONI, DACCÒ, DADDI, FRANCIONI, LEVI, LUGARO, LUSTIG, MYA, OREFICI, PACCHIONI, PICCHI, PIERAGNOLI, PURITZ, RADAELI, TANZI.

Dott. Dante Pacchioni. — *Considerazioni sulle laringostenosi difteriche nei bambini al di sotto di 2 anni e proposta di alcune modificazioni al sistema della loro cura.*

L'O. dopo di aver provato con numerose statistiche che la mortalità dei croup difterici nei bambini al di sotto di 2 anni è molto elevata, raggiungendo la media di circa 60 % (intubazione e tracheotomia), passa a considerare le ragioni per le quali la tracheotomia e la intubazione danno resultati così cattivi. Dimostra che la tracheotomia primitiva dispone assai facilmente alla polmonite, e che la intubazione un po' prolungata è causa frequente di polmonite e di decubiti.

Propone perciò di eseguire delle intubazioni brevi di 2-6 ore soltanto, ripetendole ogni volta che ve ne sia il bisogno.

In tal modo ha assistito 37 bambini da 0 a 2 anni ottenendo una mortalità del 29,7 %.

Riconosce che così esiguo numero di casi non è sufficente per trarre delle conclusioni certe; ed è appunto per questa ragione che intende esporre i resultati ottenuti come quelli di un puro e semplice tentativo, nutre però la speranza che altri con maggior numero di casi possano decidere definitivamente sul valore di questo sistema di brevi e ripetute intubazioni.

Dott. Filippi. — *Azione della adrenalina sulla muscolatura dello stomaco di rana.*

La presente nota che per cause indipendenti dalla mia volontà vede tardivamente la luce non ha ora altro scopo che quello di confermare un fatto già da altri osservato e pubblicato in questi giorni.

Infatti il prof. *Bottazzi* in collaborazione col dott. *Torretta* pubblicò nell'Archivio di Fisiologia del marzo 1904, alcune ricerche sopra l'azione dell'adrenalina sulla muscolatura longitudinale dell'esofago di *Bufo vulgaris*, mentre io stavo esperimentando l'adrenalina sulla muscolatura dello stomaco di rana, non con lo stesso metodo, ma giungendo a conclusioni perfettamente concordi.

E se ora dò brevemente conto di queste ricerche non è perchè stimi necessario confermare una cosa già con assoluta sicurezza dimostrata, ma perchè il valore dei resultati dal *Bottazzi* e da me indipendentemente ottenuti, viene ad essere confermato appunto dalla diversità dei metodi di ricerca.

L'apparecchio da me usato fu il gastrografo del prof. *Bufalini* costruito da *Verdin*. Ma poichè il cilindro del laboratorio ha una velocità troppo grande per la registrazione dei movimenti peristaltici dello stomaco, fui costretto a ricorrere ad un espediente molto semplice e che mi ha del resto fornito ottimi resultati.

Immobilizzata la rana mediante la distruzione del midollo e dell'encefalo e messo allo scoperto lo stomaco, lo si lussa un poco non staccandolo dall'animale, ma isolandolo con cura da tutti i suoi rapporti: indi si fissa l'estremità esofagica con alcuni spilli e l'estremità pilorica si mette in rapporto coll'uncino dell'apparecchio, guardando che la penna sia, al principio dell'esperienza, in perfetto equilibrio.

Indi si scrivono le varie altezze prodotte dai movimenti del viscere, sopra un cilindro affumicato al quale si imprimono a mano degli spostamenti sempre eguali mediante una ruota dentata fissa all'albero del cilindro ed in rapporto con una molla metallica. Si ottiene così una specie di scala e non vi è da parte dell'esperimentatore altra cura che quella di far muovere il cilindro ogni volta che la penna non sia più nella stessa posizione. Se ora si riportano le varie altezze così ottenute sopra carta millimetrata otteniamo l'esatta traduzione grafica dei movimenti fatti dal viscere in esperimento come dimostrano le figure riprodotte.

In una prima serie di ricerche eseguite sullo stomaco intero non si è staccato dall'animale il viscere sul quale si sperimentava per mantenerlo in buone condizioni di umidità e di validità: del resto anche stomachi distaccati scrivono ottime curve purchè vengano frequentemente umettati con soluzione fisiologica di cloruro di sodio.

L'applicazione della adrenalina veniva fatta per gocciolamento e le diluizioni di essa si facevano in soluzione fisiologica.

Il titolo di adrenalina *Parke-Davis* che meglio ha risposto fu di 1:20000: anche diluizioni di 1:50000 producono qualche lieve effetto ma temporaneo: soluzioni più forti hanno frequentemente arrestato ogni movimento. Il viscere in esperimento veniva irrorato con quantità di soluzione sempre eguale per tutte le esperienze.

Esperimentando dunque con tal metodo sullo stomaco intero, abbiamo sempre osservato notevolissimo abbassamento di tono a cui molto spesso ha seguito un arresto permanente dei movimenti anche a dosi deboli: talvolta però i movimenti riprendono, sempre mantenendosi ad un tono molto inferiore a quello iniziale.

Le mie esperienze non ebbero mai una lunga durata e quindi io non posso dire se, trascorso molto tempo dalla applicazione dell'adrena-

lina, il preparato avrebbe potuto riacquistare la tossicità primitiva: ma anche *Bottazzi* che potè seguire a lungo i suoi preparati, non vide mai un ritorno perfetto.

Meglio che sullo stomaco intero si ottiene la stessa curva quando si siano eliminate le fibre circolari mediante due tagli longitudinali.

Avrei anzi voluto a questo proposito poter fare scrivere le fibre longitudinali o le trasversali indipendentemente le une dalle altre: ma il viscere su cui esperimentavo essendo troppo piccolo dovei tralasciare tale studio. Se però si confrontano i tracciati ottenuti esperimentando su stomachi integri e quelli ottenuti esperimentando su stomachi sezionati longitudinalmente, si scorge soltanto una differenza di grado ottenendosi con questi ultimi preparati due curve più espanse e un abbassamento di tono molto più rilevante.

Come in tutte le altre esperienze i movimenti ritmici non sono distrutti dalla adrenalina.

Resterebbe ora da spiegare questi risultati concordi ottenuti con diversi metodi. Ma per giungere a questo occorrono altre esperienze ed altri studii già dal *Bottazzi* iniziati. Anzi la promessa con la quale il *Bottazzi* chiude la sua nota, quella cioè di tornare sull'argomento a proposito della paraganglina, dà sicuro affidamento di poter presto giungere a spiegare l'importante fenomeno. Non riproduco i tracciati perchè identici a quelli del *Bottazzi:* essi vengono conservati in laboratorio tra i protocolli delle esperienze.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

[DALL' ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DI FIRENZE
DIRETTO DAL PROF. G. MYA].

LA MALATTIA DA SIERO.

DOTT. CARLO FRANCIONI,

Quando, pochi anni or sono, dopo che si fu iniziato e tosto reso quasi universale l'uso della sieroterapia anti-difterica, si incominciarono a lamentare per la prima volta gli inconvenienti di ordine secondario cui si va incontro in tale pratica terapeutica di efficacia indiscutibile, inconvenienti che dipoi si è visto essere inerenti anche ad altre specie di sieroterapia, non si sospettava certo nemmeno lontanamente che quei fenomeni di ancora incerta interpretazione, dopo breve volgere di anni, più accuratamente presi in esame, avrebbero assunta tutta quella importanza e tutta quella considerazione di cui oggi sono rivestiti, almeno agli occhi del patologo generale, e che studiati ed analizzati nella loro intima essenza, e raccolti quindi in un'unità omogenea ben definita nella sua eziologia, patogenesi e sintomatologia, avrebbero potuto essere elevati alla dignità di una vera e propria entità morbosa, sotto il titolo molto significativo di malattia da siero.

Ed invero straordinario è il progresso che in tempo relativamente tanto breve la patologia ha potuto fare in questo campo, e vivissima è la luce che incomincia ad illuminare anche questa parte dello scibile in cui poco innanzi regnavano le tenebre più fitte: certo il lavoro non è compiuto e non si è giunti ancora a conoscere l'intima natura dei fenomeni su cui ferve la ricerca, ma il gran cammino percorso e

le gravi difficoltà sormontate da un lato, il quotidiano e incessante progresso delle dottrine dell'immunità, che scoprono sempre più vasti orizzonti dall'altro, ci danno affidamento di resultati ancora maggiormente fruttuosi. In ogni modo, non mi sembra privo d'interesse il raccogliere fin d'ora i fatti principali già messi in chiaro in rapporto alla interessante questione e riferire i notevoli resultati delle esperienze più recentemente condotte con buon esito nella Clinica di *Escherich* per opera di *Hamburger*, *Moro*, *Von Pirquet* e *Schick*, esperienze da me ripetute e proseguite quest'anno sull'abbondante materiale del padiglione difterici, messo gentilmente a mia disposizione dal prof. *Mya*. E credo tanto più utile il farlo, inquantochè le conclusioni che fin d'ora si possono con tutta sicurezza formulare, non rivestono solo importanza per quanto si riferiscono alla materia speciale in istudio, ma perchè gettano qualche sprazzo di viva luce anche in regioni molto lontane della patologia e della fisiologia umana e possono fornirci argomenti e mezzi di studio adattatissimi a spiegare fenomeni molto oscuri quali sono quelli della assimilazione alimentare da un lato, della reazione organica contro sostanze tossiche dall'altro.

Fino a poco tempo fa si aveva la consuetudine da parte della maggioranza degli autori di indicare tutti gli inconvenienti secondarii alla sieroterapia col semplice appellativo di « esantemi sieroterapici », e solo recentemente, per opera di *Von Pirquet* e *Schick* è stato introdotto nell'uso comune il nuovo termine di « malattia da siero »: è giustificato tale cambiamento? Io credo che la risposta non possa essere che assolutamente affermativa e ciò per diverse ragioni. Prima di tutto perchè, com'è noto, l'esantema non è che la parte più appariscente, ma non per questo la più importante di tutto quel complesso di sintomi che si possono osservare come conseguenza di iniezioni di siero curativo, quindi non è giusto comprendere tutto l'insieme di un gran numero di fenomeni della specie più variata e della natura più diversa in quella categoria che può logicamente raccogliere una sola e limitata parte di essi: anzi dirò subito che secondo il mio modo di

vedere, questo uso certamente errato di indicare i fenomeni da siero coll'appellativo di esantemi sieroterapici, prendendo cioè la parte per il tutto, ha fatto sì che si è ingenerata una deplorevole confusione; fino ad ora infatti ogni esantema presentantesi nel corso di una difterite curata col siero è stato senz'altro ammesso come fenomeno da siero; si è trascurato in genere ogni più lieve ed elementare lavoro di discernimento e di diagnosi differenziale; ogni forma cutanea, qualunque aspetto avesse, qualsiasi fosse il momento in cui si presentava, qualsiasi la fenomenologia che si manifestava contemporaneamente negli altri organi all'infuori del tegumento cutaneo, era tosto messa in conto alla sieroterapia ed è perciò che leggendo alcune delle più estese ed anche delle più autorevoli esposizioni descrittive e statistiche dei fenomeni sieroterapici, ci sentiamo fin da principio colti da una certa tendenza allo scetticismo e ci troviamo costretti a pensare se gran numero di quelle forme morbose attribuite senz'altro al siero, con molta più probabilità non sarebbero riferibili ad una qualsiasi di quelle tante cause morbose, che possono agire contemporaneamente al bacillo di *Löffler* nei malati di difterite, in prima linea le tanto diffuse e frequenti complicanze streptococciche ed influenzali, manifestantisi con forme cutanee più o meno caratteristiche e quindi non sempre distinguibili al solo aspetto esterno dalle eruzioni da siero. Di qui la necessità di stabilire una sintomatologia esatta, di fissare bene l'epoca di comparsa, la forma ed il modo di diffusione, i sintomi concomitanti più frequenti degli esantemi sieroterapici; in una parola di fornire al medico pratico un criterio clinico sufficiente a fargli distinguere nei varii casi ciò che è addebitabile al siero da ciò che non lo è affatto. Ed a questo ottenere, niente di più utile ed efficace che stabilire quei principii di più accurata osservazione e renderli poi anche quasi corredo indispensabile servendosi di una terminologia più esatta e suggestiva.

D'altro canto credo che a queste ragioni di puro valore pratico, altre se ne possano aggiungere di ordine prettamente scientifico, per indurci a ritenere giusto questo termine di ma-

lattia da siero. Noi, introducendo per mezzo dell'iniezione sottocutanea un siero eterogeneo nell'organismo umano (e fin d'ora parlo di siero eterogeneo e non di siero antitossico, perchè già numerosissime esperienze condotte nel modo più dimostrativo hanno tolto ogni dubbio che l'antitossina specifica possa avere qualche parte nel produrre i fenomeni da siero), con questo intervento costituiamo indubbiamente uno stimolo abnorme che probabilmente sopraggiunge ad alterare il regolare funzionamento di quell'organismo; e che vi sia in realtà alterazione del modo normale di procedere delle sue funzioni, ci vien dimostrato nella maniera più semplice dal fatto che all'offesa che noi gli abbiamo recato, l'organismo risponde con manifestazioni insolite a carico di molti, se non di tutti i suoi organi principali. Dunque noi abbiamo agito come stimolo abnorme, nocivo; abbiamo provocato una deviazione dalla norma delle funzioni principali dell'individuo colpito, abbiamo insomma provocato una vera e propria malattia e come tale abbiamo il diritto di designarla. Da questo modo così semplice di considerare gli effetti del nostro intervento ci derivano notevoli vantaggi riguardo allo studio di interessanti questioni di patologia generale, appunto per il fatto che noi ogni qual volta pratichiamo una tale iniezione di siero eterogeneo in un organismo umano, ci troviamo precisamente nel caso di aver provocato artificialmente nell'uomo una malattia, di cui conosciamo esattissimamente la causa, la sua qualità e quantità ed il momento preciso in cui ha cominciato ad agire e siamo quindi in grado di seguirne gli effettti passo a passo, di studiarne la sintomatologia relativa in modo completo e di constatare in fine l'esito del morbo in tal modo provocato. È inutile che m'indugi a far rilevare i vantaggi che ci offre un simile studio che unisce tutti i pregi di un esperimento condotto in vivo, negli animali da esperimento, a tutti gli altri non minori che ci offre la condizione nuova in cui ci troviamo di poter controllare anche sull'uomo gli effetti del nostro artifizio. Ed il metodo non ha mancato infatti di dare notevoli risultati, sì che ora noi siamo in possesso di una serie tutta nuova di fatti sicuri e

dimostrabili con facilità sorprendente che contribuiscono a conferire ai fenomeni da siero un aspetto affatto nuovo ed invero più grandioso ed interessante.

Sulla scorta delle più recenti esperienze compiute da varii autori in rapporto a questo argomento, ed in parte anche in base a mie personali ricerche, verrò quindi ricostruendo e connettendo fra loro i varii fenomeni che si succedono in un organismo umano assoggettato ad iniezioni sottocutanee di siero eterogeneo e comincierò dal riassumere prima i varii sintomi esterni più appariscenti e quindi più conosciuti anche per l'innanzi, per passare poi all'analisi dei fatti che si svolgono più internamente e che possono rimanere completamente latenti, inosservati. Si possono intanto distinguere due specie di fenomeni, fenomeni cioè che seguono immediatamente dopo l'iniezione e fenomeni che si manifestano più tardivamente dopo trascorso un periodo variabile di latenza in cui manca ogni sintomo morboso. Alla prima categoria si debbono ascrivere, come evenienze delle più costanti, un certo rialzo termico che si manifesta qualche ora dopo l'iniezione e che può raggiungere anche gradi elevati. Se la dose di siero impiegato è relativamente forte, oppure se si ripete l'iniezione per due o tre volte, al rialzo termico si possono aggiungere, come fenomeni immediati, alterazioni della cenestesi, con senso di prostrazione, malessere, dolori di capo, vomito. Inoltre si possono osservare fenomeni eruttivi (esantema precoce), che possono rimanere limitati al luogo d'iniezione e scomparire dopo 24 ore, oppure farsi generali ed acquistare la forma emorragica, accompagnata da forti tumefazioni articolari. Contemporaneamente, in qualche caso, è stata osservata paralisi della pupilla, del velopendolo e trisma. In genere però questi fenomeni, colle dosi terapeutiche, sono lievi, fugaci e scompaiono dentro 24 ore; al massimo, nei casi più gravi, sono scomparsi del tutto dopo 8 giorni. Ma in qualche caso, anche se i fenomeni iniziali sono stati leggieri, in seguito, dopo 8 a 12 giorni e più, compaiono eruzioni generalizzate (esantema tardivo) di eritema, orticaia o porpora, con manifestazioni enantematiche, alterazioni del sensorio, febbre,

tumefazioni articolari, disturbi gastro-enterici ed altri fenomeni importanti cui accennerò in seguito, che possono perdurare per molto tempo ed anche per qualche settimana.

Voglio notare fin d'ora, onde evitare confusioni, che nella genesi di tutti questi fenomeni, come si ammette universalmente, entrano a far parte in varia proporzione, secondo i diversi casi, varii fattori e cioè la qualità e quantità del siero impiegato e le caratteristiche individuali dell'organismo iniettato: sono queste condizioni di cui i numerosi ed accurati lavori di statistica, appositameute compilati da molti autori hanno già fatto valutare l'importanza e sulle quali è inutile insistere ulteriormente: mi limito quindi a mettere in rilievo questi fatti indiscutibili, ed invero per ora poco noti nella loro ragion d'essere, che ogni siero eterogeneo, per quanto provenga da animali della stessa specie, non possiede uguali e costanti proprietà tossiche per riguardo all'uomo e che i varii individui umani non reagiscono nello stesso modo e non si mostrano affatto ugualmente sensibili all'azione di quantità uguali dello stesso siero, ma si comportano spesso in modo molto diverso.

Ciò posto, passo a considerare un altro ordine di fenomeni molto interessanti che si producono consecutivamente all'iniezione del siero eterogeneo e che si svolgono in un campo d'azione il quale si sottrae completamente alla nostra osservazione diretta: intendo parlare dei liquidi dell'organismo ed in prima linea del sangue. Nel sangue si possono osservare alterazioni dalla norma, sia a carico della parte liquida di esso che della parte figurata. I globuli rossi, subito dopo l'iniezione del siero, diminuiscono rapidamente di numero in modo rilevante (fino ad 1 milione per mm^3) per ritornare alla cifra primitiva entro 24-48 ore: tale diminuzione però non è accompagnata da distruzione globulare, quindi non va interpretata come un fenomeno dovuto a proprietà emolitiche del siero, chè di emolisi anche lieve non si ha alcun segno clinico, sibbene ad un fenomeno simile a quello prodotto dall'iniezione di sostanze linfagoghe le quali, richiamando un maggiore afflusso di linfa nelle vie sangui-

gne, provocano una momentanea diluizione dei globuli rossi per aumento del mestruo plasmatico (*Myà*). I globuli bianchi, quelli polinucleati, subito dopo l'iniezione aumentano di numero, sì da aversi una leucocitosi che è più o meno spiccata a seconda della dose di siero usato e cui segue un ritorno alla cifra normale entro 24 ore o più se essa è stata forte. La quantità percentuale dell'emoglobina diminuisce in modo rapido e passeggiero, seguendo in ciò il comportamento delle emazie. Il peso specifico del sangue non è influenzato in modo costante dal siero eterogeneo: sembra però che si verifichi spesso un aumento di esso.

Riguardo alle alterazioni che si producono nella linfa e nel sistema linfatico generale non siamo in possesso di ricerche particolari e se ne comprende tosto la ragione: siamo però in grado di arguire che anche questo importante sistema è implicato nella manifestazione dei complessi fenomeni da siero dal comparire frequente, nel periodo delle manifestazioni tardive, di numerose tumefazioni ghiandolari e di edemi talora molto estesi, la cui comparsa non può essere altrimenti interpretata che come una anomalia degli scambi umorali negli spazi linfatici dei varii tessuti.

Infine, a carico delle orine, si può riscontrare un aumento della quantità di esse nelle prime 24 ore dopo l'iniezione, con aumento pure della quantità d'urea escreta e si può verificare albuminuria più o meno spiccata, non però nefrite, sia nel periodo dei fenomeni iniziali come, e più frequentemente, in quello dei fenomeni tardivi.

Ma se procediamo ancora più profondamente nell'esame delle varie modificazioni che l'introduzione del siero eterogeneo nell'interno dei tessuti può arrecare nella loro intima compagine strutturale, noi vediamo che altri fenòmeni, anche più importanti, si svolgono nell'interno di essi e che una nuova serie di processi, di natura finora ignorata, ma certo meritevoli della nostra più accurata osservazione, si svolgono sotto i nostri occhi.

Com'è noto, già da qualche tempo si è reso possibile dimostrare la presenza in un liquido organico di una data so-

stanza albuminoide, proveniente da una determinata specie animale, per mezzo di una reazione sensibilissima e, ciò che più importa, specifica per quell' animale da cui l' albuminoide proviene: questa reazione che per la sua caratteristica sensibilità di fronte ad albuminoidi di diversa provenienza, merita il nome di reazione biologica, consiste nella formazione di un precipitato che si verifica allorquando si mettono a contatto fra loro nel termostato un liquido contenente gli albuminoidi di un dato animale ed il siero di sangue di un animale da esperienza, reso immune con iniezioni ripetute dello stesso albuminoide. Ora con questo metodo semplice e di sicurezza infallibile, noi possiamo dimostrare che dopo praticata un' iniezione di siero eterogeneo nell' uomo sotto cute, gli albuminoidi proprii di questo siero penetrano nel sangue e vi circolano liberamente. E non solo si può dimostrare questa loro penetrazione nel sangue, fenomeno questo che ci permette di immaginare quale intimo contatto con tutti i tessuti del corpo gli albuminoidi del siero eterogeneo possano contrarre, ma si può anche osservare il fatto non meno degno di nota, che queste sostanze estranee, così bruscamente portate nel circolo sanguigno, non vengono affatto eliminate prontamente, ciò che logicamente sembrerebbe essere il meccanismo più semplice di difesa da parte dell' organismo di fronte a quelle sostanze tossiche, tanto più poi che tale è appunto il meccanismo impiegato anche contro veleni molto più potenti ed attivi, ma vi rimangono invece circolanti liberamente col sangue, e per quanto vadano diminuendo sempre più in concentrazione, vi sono ancora dimostrabili per parecchi giorni. E sempre per mezzo della reazione biologica si può in seguito mettere in rilievo che l' organismo umano, dopo un determinato tempo dalla iniezione di siero, diviene campo di fenomeni di immunità antitossica, e dà luogo alla formazione di anticorpi specifici, la cui presenza nel sangue ci è svelata dalla proprietà che acquista il siero di sangue di precipitare *in vitro* lo stesso siero eterogeneo impiegato nell' iniezione. La comparsa di questi anticorpi non avviene sempre in tutti i casi: per dosi terapeutiche di siero, quali sogliono

essere impiegate usualmente nella cura della difterite, dosi che non oltrepassano al massimo i 50 cm³, quand' anche si faccia uso di sieri curativi di poca concentrazione, la comparsa delle precipitine nel sangue è tutt' altro che costante ed anzi non è nemmeno un fatto frequente a verificarsi. Però è fuor d'ogni dubbio che in qualche caso tali anticorpi si possono riscontrare nel sangue e che vi permangono allora per diversi giorni. Quanto alle leggi che regolano il modo di comparsa, il tempo, la permanenza delle precipitine nel sangue, ci possiamo riportare senz' altro alle conclusioni che trae *Von Dungern* dalle sue numerose esperienze praticate iniettando plasma di *Maja Squinado* nel coniglio. Esso, riscontrata e seguita la presenza delle precipitine specifiche nel coniglio, ha descritto una curva relativa alla loro presenza e quantità nel sangue ed in essa riconosce quattro fasi: cioè una di latenza, decorrente dal momento dell' iniezione, una di comparsa e di aumento, una di stato, ed infine una di diminuzione. Il periodo di latenza è variabile a seconda della qualità del plasma impiegato, ma non dipende dalla quantità di esso, nè dal numero delle iniezioni successivamente praticate, chè la produzione degli anticorpi avviene in modo improvviso, critico, dopo un periodo di latenza che è regolarmente determinato a partire dal momento della prima iniezione e che, nel caso speciale del coniglio trattato con sangue di *Maja*, è di 6 giorni. Dopo la improvvisa comparsa, le precipitine vanno aumentando per un poco, poi rimangono stazionarie per qualche tempo e scompaiono dipoi bruscamente o gradatamente. Questo stesso comportamento hanno le precipitine formatesi nell' uomo per azione del siero eterogeneo di cavallo, solamente sembra che sia alquanto più lungo il tempo di latenza. Ma la corrispondenza tra gli esperimenti fatti sugli animali da laboratorio ed i fenomeni che si verificano nell'uomo non cessa quì: *Von Dungern* ha in seguito esperimentato quale fosse il contegno del sangue di conigli già immunizzati, quando venivano di nuovo messi sotto l' influenza di una iniezione dello stesso sangue di *Maja*, sia che il loro siero contenesse ancora anticorpi, sia che ne fosse di già libero, ed ha trovato che dopo qualche

tempo si aveva a verificare una nuova produzione di precipitine, produzione che avveniva con un periodo di latenza minore ed in una proporzione quantitativamente maggiore della prima volta. L'importante fenomeno si accentuava ancora più con iniezioni ripetute successivamente a più riprese. Ora tuttociò si verifica con una perfetta identità anche per l'uomo, ed è tanto esattamente vero che avendo avuto io occasione durante quest'anno di esaminare in molti casi il sangue di bambini che, o per recidiva di difterite, o per ragioni di profilassi venivano assoggettati per la seconda volta ad iniezioni di siero anti-difterico; in un solo caso ho riscontrato la mancanza della formazione di anticorpi, mentre invece nel rimanente dei casi essi si sono sempre presentati in forte quantità e con una costanza quasi assoluta sono stati dimostrabili quasi tutti entro il 6°-7° giorno dalla iniezione. Dunque anche da parte dell'organismo umano iniettato con siero eterogeneo si verifica una « più pronta e maggiore facoltà reattiva » in seguito ad un intervento che agisca per la seconda volta nell'interno dei tessuti. Tralascio per ora di fermarmi a fare considerazioni sull'intima natura di questi nuovi fenomeni, avendo intenzione di parlarne più diffusamente in seguito, e ritorno a prendere in esame i fenomeni da siero, quelli di manifestazione più esteriore ed appariscente, coll'intenzione di metterli a confronto con questi altri fatti di più intima natura e di ricercare se i due ordini di fenomeni sono completamente indipendenti l'uno dall'altro, oppure corre fra di loro qualche legame più o meno dimostrabile. Debbo pertanto dichiarare fin da principio che la più vasta analogia di comportamento esiste tra le manifestazioni esterne e quei fenomeni dimostrabili solo colla reazione biologica. Si osserva infatti che per la produzione dei sintomi della malattia da siero, è necessario che, dopo praticata l'iniezione e dileguatisi quei primi inconvenienti immediati che, per dosi terapeutiche, sono sempre molto lievi, decorra un certo periodo di latenza prima che abbia luogo l'apparire delle manifestazioni morbose: il periodo di latenza non è fisso, ma non oltrepassa in genere certi limiti entro ai quali suole oscillare (8°-14° giorno). La comparsa dei fenomeni av-

viene poi in modo improvviso, inaspettato; essi permangono per un certo periodo che può essere anche abbastanza lungo, quindi scompaiono gradatamente. Se prendiamo poi a considerare un soggetto umano che abbia già in antecedenza subita un'iniezione di siero eterogeneo e nel quale si pratichi dopo qualche tempo una nuova iniezione di esso, si osservano i seguenti effetti: se l'individuo aveva reagito la prima volta all'iniezione con fenomeni da siero, la seconda volta reagisce pure e la reazione si compie con maggiore prontezza e violenza e per dosi minori di sostanza impiegata; se poi anche l'individuo non aveva reagito alla prima iniezione, è probabile e quasi certo che esso reagisca alla seconda con fenomeni evidenti. In ambedue i casi i fenomeni da siero si manifestano con una puntualità quasi assoluta nel 6°-7° giorno dall'iniezione e lo stesso avviene anche nei casi di iniezioni ripetute per la terza volta. Da tutto ciò si può dunque concludere che una grande analogia di comportamento regna fra i fenomeni da siero più comuni e più appariscenti e quelli che si svolgono nell'intimo dei tessuti e che si erano sottratti fino ad ora alla nostra osservazione. Ma il semplice rapporto di analogia credo si possa tosto trasformare in un rapporto di colleganza molto più intima, qualora si ponga mente a questi altri dati che resultano dall'osservazione comparata e contemporanea di essi: 1° la comparsa di fenomeni da siero evidenti è accompagnata, preceduta o immediatamente seguita da formazione di anticorpi (indice le sostanze precipitanti); 2° gli anticorpi possono comparire nel sangue senza che si sieno manifestati altri fenomeni da siero, ma viceversa, in genere, non si hanno fenomeni da siero senza anticorpi; 3°, nei casi di reiniezione, la produzione di anticorpi è molto costante, molto più precoce ed abbondante, ed in corrispondenza anche gli altri fenomeni da siero sono più costanti, più pronti ed imponenti.

Un nesso inaspettatamente intimo riannoda dunque fra loro tutti i fenomeni da siero e la mente corre tosto fervida a considerare se non forse anche un legame di causalità potrebbe essere nascosto sotto le apparenze di una semplice

coincidenza: ma prima di affrontare la questione importante e difficile, debbo tornare un poco indietro, giacchè ritengo necessario di dare ampia giustificazione ed illustrazione delle prime due delle tre proposizioni sopra enunciate le quali, potendo aver valore decisivo nella questione, richiedono di essere accuratamente ponderate. Infatti ogni discussione tendente a dimostrare che i fenomeni comuni da siero possano essere l'effetto della entrata in circolo di anticorpi specifici, sarebbe senz'altro resa frustanea qualora si potesse provare che anche una sola manifestazione sieroterapica è decorsa senza formazione di anticorpi. Per quanto si riferisce alla mia esperienza personale, posso accertare che, per ora almeno, non mi sono ancora incontrato in una malattia da siero evidente, in cui non fossero dimostrabili gli anticorpi. S'intende però che per arrivare a questa conclusione occorre fare un accurato lavoro di discernimento e non includere per esempio tra i fenomeni sieroterapici certi esantemi scarlattiniformi i quali, e per l'inizio troppo precoce, e per il modo particolare di decorrere, per la forte contagiosità, per la desquamazione lamellare, per le complicanze cui danno luogo, già clinicamente debbono essere proscritti dalla categoria dei fenomeni da siero. Occorre pure guardarsi dall'attribuire con troppa facilità al siero tutti i fenomeni eruttivi in genere che compaiono qualche tempo dopo l'iniezione di esso, specialmente se l'individuo colpito è in preda a gravi complicazioni oppure si trova in condizioni deficienti di resistenza organica con gravi alterazioni del ricambio generale.

Così pure non bisogna nella statistica tener conto troppo stretto dei lievi fenomeni eruttivi, che si possono manifestare proprio nel punto dell'iniezione e che possono essere o no accompagnati da formazione di anticorpi nel sangue. Infine, bisogna ancora notare che la quantità dimostrabile di precipitine che entra in circolo ad un dato momento può essere scarsissima tanto, che io in molti casi non avrei potuto certo dimostrarle se non avessi avuto l'accorgimento di sostituire al comune metodo della mescolanza dei liquidi cimentati, il metodo della reazione zonale (*Ascoli*), che è molto più sensibile.

Osservando tutte queste cautele ed accorgimenti necessari per procedere ad un lavoro di ricerca esatto e fondato, si può venire con sicurezza alle conclusioni che più sopra ho esposte, a proposito delle quali debbo ancora notare che a bella posta ho fatto parola di anticorpi in genere e non di precipitine in particolare, non volendo io, col far uso di un termine inesatto, compromettere fin d'ora una questione che è suscettibile d'essere risolta in seguito in senso diverso, vale a dire la questione se contemporaneamente alle precipitine si formi o no qualche altro anticorpo, la cui dimostrazione se mai si sottrarrebbe alla nostra constatazione diretta finchè non si conoscesse la sostanza del siero eterogeneo che nel caso ne provocherebbe la formazione nell'organismo iniettato, analogamente a ciò che avviene per l'antitossina, di cui non si potrebbe riconoscere la presenza in un siero se non si avesse la possibilità di farla agire unitamente alla tossina rispettiva sugli animali da esperimento.

Riprendendo ora in esame l'ipotesi che i fenomeni da siero in genere possano essere l'effetto della comparsa nell'organismo di anticorpi specifici pel siero eterogeneo impiegato, una obbiezione tosto si eleva contro ed è fondata sul dato della non contemporanea comparsa delle precipitine e delle manifestazioni esteriori comuni: però questa obiezione, anche prescindendo dal fatto che noi non siamo ancora in diritto di attribuire un valore dimostrativo troppo assoluto alla presenza delle precipitine, non ha grande forza e lo si comprende tosto quando si pensi che con ogni probabilità, a seconda anche degli studi di *Von Dungern*, la formazione delle precipitine ha luogo nell'interno dei varii organi, verificandosi forse in maggiore o minor grado in tutti i tessuti dell'organismo che hanno subìto il contatto diretto del siero eterogeneo, non escluso s'intende il sangue, e che la loro presenza in circolo probabilmente non diviene dimostrabile altro che quando esse abbiano raggiunto un certo grado di concentrazione, grado che, stante la forte massa del sangue, non dev'essere ottenuto tanto facilmente. Del resto in tutti quei casi da me osservati nei quali subito all'inizio dei fenomeni

eruttivi mancavano le precipitine nel sangue, non ho mai veduto trascorrere più di 24 ore prima che la loro presenza fosse indiscutibilmente dimostrabile: in molti altri poi ho potuto accorgermi contemporaneamente e della comparsa dell'esantema e della comparsa delle precipitine. Ho accennato più avanti che le precipitine possono precedere la comparsa dei fenomeni da siero, ed infatti io ho potuto osservare questo fenomeno qualche volta, e ciò precisamente in quei casi in cui il bambino era assoggettato alla sieroterapia per la seconda volta: si trattava però sempre di lievissima precipitazione, per niente paragonabile a quella evidente ed intensa che si poteva verificare in seguito allo scoppiare dei fenomeni eruttivi. Osservando questo fenomeno varie volte, sempre nelle stesse condizioni d'esperimento, sorgeva spontanea in me l'idea che in questi individui, per un meccanismo tutto particolare formatosi in antecedenza, qualche parte del loro corpo reagisse all'iniezione in modo più pronto che tutto il resto dell'organismo: ma in seguito più opportunamente potrò tornare sulla interpretazione di questi fatti e svolgerla più chiaramente.

Un'altra obbiezione intanto si può elevare contro la già suaccennata ipotesi, ed è che le precipitine, dopo la loro comparsa, circolano lungo tempo nel sangue e vi sono dimostrabili anche dopo qualche mese dall'iniezione, ma non per questo quell'organismo reagisce ancora con fenomeni da siero. Questa obbiezione contro la quale si potrebbe opporre subito un possibile adattamento da parte dell'organismo a condizioni di ambiente interno non corrispondenti del tutto a quelle normali, ha suggerito anzi una nuova interpretazione dei fatti, la quale però, sebbene molto ingegnosa, ha il torto di essere troppo basata, almeno per ora, su semplici vedute teoretiche: i fenomeni da siero, secondo questa ipotesi (*Köppen*), sarebbero dovuti non al siero e non agli anticorpi, ma alla combinazione formatasi tra la molecola tossica del siero ed il ricettore cellulare, combinazione distaccatasi dalle cellule perchè inutilizzabile e forse alla sua volta tossica. Ma ogni discussione esauriente e basata sopra fatti provati, in rap-

porto a questa ipotesi, non è affatto possibile; solamente non si può trascurare di rilevare che appare un poco strano e difficile ad ammettersi, non foss'altro dal punto di vista teleologico, che la sostanza tossica, dopo avere subito una elaborazione da parte dell'organismo, debba produrre manifestazioni più spiccate che non prima, quando viene introdotta da sola direttamente nel sangue. E d'altra parte noi vediamo che alla seconda obbiezione accennata anche un'altra risposta è possibile di dare, pur non cessando di rimanere fedeli osservatori di quei fatti che già sono stati messi in rilievo, e cioè noi possiamo benissimo immaginare che i fenomeni da siero non si verifichino altro che all'inizio della produzione degli anticorpi, perchè è appunto in questo momento che i varii organi del corpo umano si trovano impegnati nel lavoro abnorme che consiste nella secrezione di quelle nuove sostanze che rappresentano il frutto di una attività inusitata e forse eccessiva: una volta prodottesi queste nuove sostanze, l'organismo non abbisogna più di prendere parte attiva alla sua difesa, chè si trova sufficientemente protetto dalle sostanze che rappresentano il frutto della sua pregressa attività e che circolano abbondantemente nell'interno dei vasi e nei varii tessuti. Secondo questo concetto, la malattia da siero, in quanto la si consideri solo in quella parte delle sue manifestazioni che sono accessibili alla nostra osservazione diretta, scoppierebbe nel momento in cui effettivamente è già cessata la lotta sostenuta e vinta dall'organismo contro le sostanze estranee in esso introdotte ed i fenomeni più imponenti ed appariscenti non sarebbero che l'indizio del forte contrasto vittoriosamente superato dall'individuo. Insomma si verificherebbe in questo caso qualche cosa di simile a ciò che avviene talora nella polmonite crupale, nella quale un forte e minaccioso accentuarsi dei fenomeni generali, la cosiddetta *perturbatio critica*, preludia alla vittoria definitivamente riportata dall'organismo umano sul morbo: il paragone mi sembra calzi bene, tanto più che appunto anche in questo caso la crisi è determinata dalla reazione che avviene nell'intima compagine dell'organismo sì che, com'è noto, si è potuto dire che la crisi della polmonite

avviene nel midollo osseo. Ma con tuttociò però non si mette affatto in luce il meccanismo del fenomeno nè la sua possibile dipendenza in rapporto di causalità dalla produzione degli anticorpi e d'altra parte la questione è di natura così complessa che non è presumibile di poterla risolvere se non dopo reiterate prove e controprove. Per parte mia, io pure ho cercato di approfondire le conoscenze in proposito ed a tale scopo ho raccolto ancora un certo numero di fatti importanti che verrò ora esponendo e che si riferiscono quasi esclusivamente al rapporto che può esistere tra la formazione di precipitine (anticorpi in genere) ed il manifestarsi di forme esantematiche.

Recenti ricerche di *Von Dungern* hanno dimostrato che è possibile una formazione di precipitine locale, limitata cioè al tessuto che è venuto in contatto col siero eterogeneo, indipendentemente dalla reazione che possono dare tutti i rimanenti tessuti del corpo, e che le precipitine formatesi in loco, p. es. nella camera anteriore dell'occhio del coniglio, possono penetrare nel sangue ed esservi dimostrabili: ora osservando nell'uomo ciò che avviene localmente nel punto dell'iniezione, si vede spesso, e ciò specialmente nei casi di reiniezione e quando si pratichi la nuova iniezione nello stesso punto in cui erano state eseguite le antecedenti, che ivi si hanno dei fenomeni reattivi qualche tempo avanti che scoppino i fenomeni generali. Prescindendo dai fenomeni irritativi immediati che susseguono tosto all'iniezione, si osserva che dopo qualche giorno la pelle nella regione ove fu fatta l'iniezione si fa rossa e tumida, per una zona circa della larghezza del palmo della mano, poi nel centro di essa compare un vero eritema papuloso diffuso sul cui fondo, nelle parti centrali della zona si eleva anche qualche ponfo: in seguito questi ponfi scompaiono e sono seguìti da altri situati più perifericamente che scompaiono alla loro volta per dar posto ad altri ancora più lontani. In seguito può scoppiare oppure no l'eruzione generale, ma comunque nel sangue, in coincidenza col manifestarsi di questi fenomeni locali, talora compare una traccia lievissima di precipitine. Io credo di poter ravvisare

in questo succedersi di fenomeni una produzione locale di anticorpi e la presenza di quella traccia di precipitine mi sembra appoggiare questa interpretazione, tanto più che esse ordinariamente, fuori di queste speciali condizioni, non si riscontrano mai avanti dello scoppio dei fatti generali, ma quasi costantemente dopo. Se si ammette come giusta questa interpretazione, il modo stesso con cui si svolge il fenomeno dell'orticaria locale può indicarci qualche particolare utile relativamente al suo intimo meccanismo patogenetico: possiamo intanto escludere *a priori* che questo eritema e questi ponfi locali siano dovuti all'azione diretta del siero, il quale, come sappiamo, già dopo poco dall'iniezione è penetrato nel sangue e quindi non rimane tanto tempo a contatto dei tessuti, quanto occorrerebbe ammettere perchè producesse solo dopo qualche giorno i fenomeni eruttivi. Si può del pari escludere che l'eritema ed i ponfi si formino per l'azione del siero stesso o di qualsiasi altra sostanza ad azione irritante che penetri nel sangue, invada il circolo generale e quindi provochi i caratteristici fenomeni d'iperemia e d'edema del derma, sia agendo direttamente sui vasi cutanei, sia con l'intermediario del sistema nervoso vaso-motorio, altrimenti non si comprenderebbe più la ragione dell'essere il sintomo limitato alla sola zona colpita dall'iniezione. Si può infine escludere che la sostanza agisca coll'intermediario del sistema vasale (embolia tossica) o nervoso locale, non essendo verificabile alcuna distribuzione caratteristica di essa tale da far pensare ad una di queste due evenienze. Non rimane quindi che pensare ad un processo che avviene interamente *in sito* e che probabilmente si propaga dal centro alla periferia, quindi alle parti limitrofe invadendo e percorrendo gli spazi linfatici dei tessuti: questo meccanismo semplice ed evidente ci permette infatti di comprendere a perfezione tutto il modo di procedere del fenomeno, il suo modo di estendersi, il suo manifestarsi con fatti di edema del derma (ponfo) e l'accompagnarsi frequente di esso con ingorghi ghiandolari nelle regioni gangliari prossime, mentre d'altra parte ci fa ricordare degli effetti linfagoghi generali già riconosciuti come

proprietà particolare del siero anti-difterico. Quindi si può con sufficiente giustificazione ritenere come probabile che i fenomeni di orticaria verificabili localmente nel punto dell' iniezione dopo qualche giorno da essa sieno dovuti a processi di formazione di anticorpi, processi durante i quali, sia per l' alterato ricambio nutritizio dei tessuti, sia per l'azione chimicamente o meccanicamente irritativa esercitata *in sito* dai nuovi aggruppamenti molecolari formatisi, viene turbato l'ordinario scambio del liquido linfatico che avviene tra i vasi ed i tessuti, e quindi si hanno dei fenomeni che, a carico della pelle, si dimostrano colla formazione del ponfo, a carico dei linfatici coll' ingorgo ghiandolare. E che il sistema linfatico debba prendere tanta parte nel fenomeno, lo si comprende facilmente quando si pensi che con esso esclusivamente o quasi viene a trovarsi in rapporto il siero eterogeneo dopo introdotto sotto cute.

Ciò posto, sorge spontanea la domanda se anche nei fenomeni consecutivi, quelli che in genere impressionano maggiormente per la loro comparsa improvvisa e la fenomenologia più vistosa, il meccanismo patogenetico non potrebbe essere lo stesso. Io credo di poter rispondere in senso affermativo: infatti nessuno dei molteplici fenomeni che costituiscono la ricca sintomatologia della malattia da siero può sottrarsi ad una simile interpretazione: nè l' eruzione diffusa, che nella grande maggioranza dei casi ha l'aspetto dell' eritema orticato, nè le manifestazioni enantematiche, nè gli edemi forti e diffusi, nè gl' ingorghi ghiandolari e le tumefazioni articolari dolorose, nè l' albuminuria infine e la febbre che possono sussistere anche per alterazioni particolari nel ricambio intimo dei tessuti meno gravi di quella cui certamente soggiace in questo caso l' organismo. Niente del pari in tutti questi fenomeni parla in favore dell' azione preponderante di un qualsiasi sistema principale sugli altri, sia questo l'apparato circolatorio, sia l' apparato nervoso, ma si direbbe invece che la malattia da siero sia la somma delle manifestazioni singole di ciascun tessuto del corpo il quale, ad un momento determinato, sotto l' influsso di una sola ed identica causa

interna eccitatrice, comincia a reagire mostrando i sintomi della flogosi iniziale ed abortiva, l'iperemia e l'edema, cui fanno riscontro tutti gli altri fenomeni.

Ad ottenere una dimostrazione più diretta di queste supposizioni, io mi sono valso di un mezzo molto semplice immaginato e già ampiamente impiegato da alcuni dermatologi per lo studio del modo di origine e natura dell'orticaria e per la ricerca delle proprietà urticariogene di varie sostanze. È noto, che mentre alcuni anni addietro si ammetteva universalmente e quasi senza discussione la genesi vaso-motoria dell'orticaria e si riteneva necessario l'intermediario del sistema nervoso vasale a ciò che una sostanza riconosciuta di proprietà urticariogene producesse le caratteristiche lesioni della pelle, sia che il meccanismo del fenomeno lo si volesse riscontrare in una stasi sanguigna prodotta da contrazione delle pareti venose (*Unna*), sia che lo si volesse attribuire invece ad una vaso-dilatazione attiva (*Neisser*), da qualche tempo si sono sollevate serie obbiezioni contro questo modo d'interpretare la particolare manifestazione cutanea quale un semplice fatto d'iperemia ed edema da azione nervosa, e si è tentato di sottrarre l'orticaria al dominio dell'influenze vaso-motorie, per farne una forma di flogosi locale della pelle, rudimentale e fugace, etiologicamente dovuta all'azione esercitata da sostanze tossiche speciali circolanti nel sangue sopra le pareti dei capillari cutanei. Gli autori che si sono assunti questo compito hanno cercato di confermare le loro vedute con un esperimento (*Philippson*), fondato sull'azione esercitata localmente sopra la pelle dalle varie sostanze irritanti quando esse vengano portate a contatto diretto del derma mediante un piccolo e sottile tubo capillare di vetro riempito di detta sostanza ed introdotto al disotto dell'epidermide. Seguendo questo stesso metodo, io ho preso ad esaminare l'azione esercitata localmente dal siero eterogeneo, dal siero di sangue dei bambini iniettati, prima e dopo la comparsa delle precipitine e dal trasudato ottenuto incidendo l'epidermide al disopra di un ponfo d'orticaria da siero: ho praticato l'esperienza sopra me stesso inoculandomi nel derma piccole quan-

tità di dette sostanze, in corrispondenza della faccia flessoria degli avambracci. Ho potuto così notare che tanto il siero anti-difterico, quanto il siero umano normale danno luogo a formazione sulla pelle normale prima di un leggiero eritema diffuso all'intorno del punto d'inoculazione, accompagnato da senso di prurito, poi alla formazione di un piccolo ponfo che scompare entro mezz'ora e che assume pressappoco lo stesso volume per le due qualità di siero. Gli stessi fenomeni all'incirca si osservano inoculando siero umano in cui si trovino abbondanti precipitine. Ho osservato invece ponfi più voluminosi ed evidenti, inoculando il siero spremuto dalla incisione di un ponfo, mentre d'altra parte non ho notato alcun resultato maggiore del consueto, inoculando la miscela tenuta nel termostato di siero eterogeneo e siero umano precipitante. Tuttociò mi sembra che ci permetta di concludere che nè il siero eterogeneo per sè, nè le precipitine od altri anticorpi che si trovino nel sangue, nè l'unione delle precipitine colla sostanza precipitabile esercitano un'azione particolarmente spiccata sulla pelle, sì da dar luogo a formazione di un ponfo più grosso del consueto e che durante il manifestarsi dei fenomeni eruttivi della malattia da siero non circolano nel sangue sostanze speciali capaci di provocare orticaria in un altro individuo, mentre invece sembra che estraendo localmente le sostanze che si trovano proprio nell'interno del ponfo stesso, si ottenga un effetto maggiore. Quindi anche queste ricerche tendono a farci pensare ad una genesi locale del fenomeno eruttivo.

Ma l'importanza che hanno i fenomeni che avvengono localmente nella genesi dei sintomi da siero, ci viene ancora dimostrata da un'altra interessante osservazione che è possibile di fare allorchè si pratichi una iniezione di siero eterogeneo in un individuo il quale, per avere già subìto precedentemente l'azione dello stesso siero, possiede ancora in circolo abbondanti anticorpi; in queste condizioni succede il curioso fenomeno che tutti gli inconvenienti della malattia da siero vengono eliminati, ma in compenso si produce una fortissima reazione locale, con notevole tumefazione edema-

tosa dei tessuti, con dolore e rialzo termico e talora anche con diffusione ematica per diapedesi ed ingorghi ghiandolari. Che significato può avere per noi questa esagerata reazione locale? La prima ipotesi che si affaccia alla mente è che nel punto ove avviene l'incontro della sostanza estranea introdotta con quei corpi che dall'organismo sono stati appunto come mezzo di difesa elaborati e che circolano nel suo sangue, avvenga qualche fenomeno di rapida ed intensa combinazione chimica e, per quanto il concetto possa sembrare troppo semplice e schematico, non possiamo sottrarci al pensiero di confrontare e avvicinare questo fenomeno a quell'altro che si può osservare in vitro quando si mettano a contatto lo stesso siero di sangue che circola in quell'individuo ed il siero eterogeneo in questione. E che del resto anche nell'interno di un organismo possa aver luogo, almeno per le precipitine, qualcosa di simile a ciò che vediamo succedere in vitro, ci è ancora dimostrato dalle già citate esperienze di *Von Dungern*, il quale parla di saturazione delle precipitine mediante iniezioni di sostanza precipitabile e da ancora più recenti ricerche di *Hamburger* e *Dehnes*, i quali sperimentando appunto con sieri curativi in condizioni d'esperienza identiche a quelle da me innanzi accennate, non hanno potuto constatare la comparsa nel sangue delle sostanze precipitabili facenti parte del siero impiegato: essi però non fanno parola di fenomeni reattivi locali e non emettono nemmeno l'ipotesi che questa sostanza di cui si è perduta la traccia, possa essere stata tosto, appena entrata nell'interno dell'organismo, circuita e trasformata nelle sue proprietà fondamentali, prima che potesse entrare in circolo.

Ora questa ipotesi a me sembra giustificatissima e non solo perchè riveste tutte le apparenze di una logica interpretazione dei fatti, ma anche perchè un criterio di analogia con un'altra serie di fenomeni del tutto simili e già sufficientemente provati ci spinge ad immaginare un meccanismo di azione identico nei due casi: intendo parlare della difesa operata dall'organismo contro agenti morbosi penetrati dall'esterno nella sua compagine, difesa cui esso provvede col mezzo della

reazione leucocitaria, la quale non va certamente disgiunta, almeno in qualche caso, da una contemporanea difesa di natura chimica. E nello stesso modo come, per esempio, a produrre la guarigione del processo di epatizzazione nella polmonite si necessita da parte dell' organismo una doppia reazione; reazione morfologica (leucocitosi) e reazione chimica (batteriolisi), io credo che appunto, per analogia, nei fenomeni locali da siero sopra descritti si abbia a verificare il caso di una lotta impegnata da parte di questi varii elementi di difesa che in questo caso si trovano già circolanti nel sangue e quindi sono in grado di agire più prontamente nel senso adatto a raggiungere lo scopo cui sono stati in antecedenza preformati. E la supposizione sembra tanto più completamente giusta, quando si pensi che anche le precipitine, come gli altri anticorpi, sono per ciò che si riferisce all'origine, probabilmente legate intimamente ai leucociti, fatto questo che recenti ricerche di *Levaditi* e *Kraus* dimostrano vero almeno in qualche caso.

Debbo però notare che questo fenomeno della forte reazione locale che si suole verificare quando si pratichi una iniezione di siero in quelle determinate condizioni cui ho già accennato e che sono certamente da riferirsi ad un effetto prodotto dagli interventi simili in antecedenza subìti, è suscettibile di una interpretazione molto diversa da quella che io ho esposto; come lo dimostra una breve pubblicazione di *Arthus*. Già da qualche tempo, per opera di *Richet*, *Portier*, *Héricourt*, *Arthus*, si sono presi in considerazione dei nuovi fenomeni i quali avrebbero il valore di dimostrare che di fronte ai fatti di immunità attiva che si producono negli animali in seguito all' introduzione nel loro organismo di sostanze tossiche, vi è un' altra serie di fenomeni i quali proverebbero che l' organismo animale, messo a contatto con certi particolari veleni, reagisce invece con segni di una crescente sensibilità, in quanto si producono fenomeni morbosi con dosi minori di veleno impiegato ed in un periodo di tempo più breve. Questi nuovi fatti, che vennero raccolti sotto il nome di *anafilassi*, secondo le ricerche di *Arthus* sa-

rebbero riscontrabili in seguito alla somministrazione sottocutanea di varii corpi albuminoidei e, quello che più c' interessa, sarebbero evidentissimi nel coniglio trattato con siero di cavallo, nel quale caso ha osservato gravi fenomeni locali e, mediante iniezioni endovenose, anche la morte: fatti analoghi già osservati nell' uomo esso interpreta pure come fenomeni di anafilassi. Nè questo autore però, nè *Richet* che ha ottenuto resultati ancora più sorprendenti sperimentando sui conigli col veleno delle Attinie, hanno preso in considerazione lo sviluppo nel sangue di anticorpi; anzi il *Richet*, che ha abbozzato uno schema di teoria per spiegare questi fenomeni, fa una distinzione molto netta tra l' anafilassi e l' immunità che ritiene processi del tutto opposti e dovuti a meccanismi diversi di produzione, ed ammette che l' anafilassi si produca solo allora che si può far uso per le inoculazioni di una tossina assolutamente esente da mescolanze di antitossine; in caso contrario i due ordini di fenomeni potrebbero interferire, come infatti egli crede di aver osservato in alcuna delle sue esperienze. Ora se noi volessimo accettare la nuova interpretazione dei fatti, quale ci viene offerta da questi autori, dovremmo intanto cominciare dal completare, coi dati già raccolti, le esperienze di *Arthus*, da questo lato difettose, e concludere che nel periodo che sussegue ad un' iniezione di siero eterogeneo, si svolgono nell' organismo iniettato due specie di fatti tra loro in evidente opposizione riguardo agli effetti, da un lato cioè la produzione di anticorpi specifici, ad azione immunizzante e di cui il decorso di formazione si può seguire in vitro; dall' altro lato la produzione di sostanze tossiche, dovute a un processo di elaborazione interna e di cui la presenza non ci è in alcun modo dimostrata. In tal caso dovremmo anche ammettere che la produzione di queste sostanze anafilattiche segue in modo del tutto identico a quello di formazione degli anticorpi: infatti, perchè l' anafilassi si produca, come ammettono *Richet* ed *Arthus*, occorre, come per gli anticorpi, che decorra un periodo di latenza di alcuni giorni; per i fenomeni di anafilassi si verifica, come per gli anticorpi, una legge di reazione più pronta ed intensa, legge

che anzi ne costituisce il carattere essenziale; ed infine, come per la produzione degli anticorpi, così per i fenomeni di anafilassi si tratta di un effetto non speciale ad alcune sostanze, ma probabilmente d'ordine generale, come ammette *Arthus*. Sorge quindi spontanea la domanda se i fenomeni di anafilassi non potrebbero esser dovuti agli anticorpi stessi ed essere il frutto di un loro particolare modo d'agire, per il quale si giungerebbe ad avere certi strani resultati d'esperienza. Per quel che si riferisce alla questione che a noi più riguarda, e cioè ai fenomeni locali consecutivi all'iniezioni ripetute a distanza di siero eterogeneo ed alla accelerata e aumentata facoltà reattiva dell'organismo umano di fronte a tali interventi ripetuti, io credo che non sia per niente necessario per spiegarli di ammettere questi fenomeni ancora così oscuri ed incerti di anafilassi e che le comuni e provate leggi dell'immunità ci possano dare sufficiente spiegazione dei varii fenomeni. Per spiegare meglio come io ritenga possibile tale interpretazione, intendo ora di riprendere in esame nuovamente la malattia da siero e di considerarla sotto punti di vista affatto nuovi, giacchè questo ci permetterà forse di penetrare più profondamente nell'esame della sua essenza recondita.

Gli studi più recenti fatti in ordine ai fenomeni della digestione ed assimilazione alimentare intraorganica, studii che sono stati condotti, prendendo a base della dimostrazione sperimentale i resultati forniti dalla reazione biologica, hanno aperto un campo tutto nuovo alla mente del ricercatore: per essi infatti è dimostrato che la digestione non è un semplice complesso di processi meccanici e chimici, diretti allo scopo di rendere più semplici, più solubili e quindi più assorbibili i prodotti alimentari, ma che ultimo fine di tutto il lavoro digestivo cui vengono assoggettati gli albuminoidi, la parte cioè principale e più complessa del nostro alimento usuale, è di trasformarli in nuovi corpi albuminoidei, i quali però differiscono profondamente da quelli originarî perchè hanno acquistato proprietà specifiche diverse e mentre, per esempio, prima della digestione negli alimenti era dimostrabile la pre-

senza di albumine del vitello, del pollo ecc., dopo compiuta la digestione non è più dimostrabile nei materiali utilizzati alcuno di cotesti albuminoidi che si sono trasformati completamente in albumine dell'uomo e con ciò si è resa possibile la loro assimilazione da parte delle cellule dei varii tessuti. Questa particolare trasformazione, che probabilmente è l'effetto di un processo molto complicato di trasformazione, aggiunta e sottrazione di complessi atomici varii della grossa molecola albuminoidea, negli organismi superiori è devoluta all'azione del tubo digerente e sembra che il lavoro di sintesi per cui i prodotti ultimi della digestione si trasformano in corpi più complessi e forniti di proprietà specifiche, si compia appunto durante il passaggio di essi traverso le pareti enteriche. Ma questa attitudine a trasformare albuminoidi eterogenei in albuminoidi propri, se si discende nella scala animale fino ad arrivare ad organismi composti solo di poche cellule o addirittura unicellulari, si vede che originariamente non è una funzione particolare di un organo distinto, sibbene è una proprietà inerente a tutte le cellule dell'organismo, per cui esse possono assumere direttamente dall'ambiente esterno sostanze eterogenee e farle proprie trasformandole completamente nelle loro qualità.

Risalendo nella scala animale noi vediamo che questa funzione si specializza e prende sede definitiva in organi particolari, a tale ufficio preformati. Esempi tipici di digestione esclusivamente cellulare però si possono riscontrare in specie animali già relativamente abbastanza differenziate, per esempio nelle Attinie, nelle quali infatti la digestione viene fatta esclusivamente a spese delle cellule che rivestono i filamenti mesenterici e che possiedono una intiera serie di fermenti cellulari corrispondenti perfettamente a quelli che si possono riscontrare negli organismi molto più elevati nella scala zoologica, come effetto delle secrezioni gastro-enteriche. Ma questa funzione cellulare non è solo l'espressione della tendenza che possiedono le singole unità morfologiche di assumere dall'ambiente materiali adatti alla propria conservazione vitale, ma rappresenta anche il mezzo principale di difesa con cui il

piccolo organismo reagisce alla penetrazione nel suo interno di sostanze estranee, viventi o no, che tendono ad alterarne la struttura: i due processi quindi della nutrizione e della difesa sono in questo caso compenetrati l'uno nell'altro, si compiono collo stesso meccanismo e sono patrimonio comune di tutte le cellule dell'organismo. Venendo invece ad organismi più complessi, noi vediamo che va sempre più differenziandosi una superficie esterna del corpo, cui è riservata la difesa dall'ambiente esterno ed una superficie interna nella quale si compie il lavoro di digestione e di specializzazione delle sostanze estranee, mentre le altre cellule del corpo vanno a grado a grado perdendo la facoltà che pur avevano tutte in comune originariamente della difesa e della digestione, e si limitano ad assimilare i prodotti già elaborati sufficientemente dalla superficie enterica e trasformati in sostanza specificamente propria. Ammesso questo principio fondamentale, che io ora ho dovuto accennare solo di sfuggita, ma che può essere svolto e sostenuto con grande abbondanza di argomenti dimostrativi, vediamo quale applicazione se ne può fare alla questione speciale che ci occupa.

Il siero di sangue eterogeneo, introdotto nel tubo digestivo dell'uomo, non è certamente tossico e non dà alcuno dei fenomeni descritti come malattia da siero e ciò prova che tale apparato si difende contro la sua azione, lo assale per mezzo dei suoi potenti ausiliarii, i succhi digestivi, lo trasforma nella sua intima struttura e lo rende assimilabile; è vero che esistono talora delle speciali idiosincrasie per cui sostanze varie di origine animale, introdotte nell'intestino di alcuni individui, possono provocare fenomeni di orticaria, edemi, febbre, ecc. ma si tratta di casi eccezionali e che, forse, sono suscettibili di essere interpretati come dovuti ad una difettosa opposizione da parte dell'organo digerente alla penetrazione diretta di queste sostanze nel sangue. Noi vediamo che anche il lattante tenuto al petto, nei primi tempi della vita, per quanto la sua nutrizione si sia sempre compiuta con un alimento contenente albuminoidi della propria specie, quindi non certamente tossici, non reagisce quando gli si sommini-

strino per la prima volta albuminoidi eterogenei, come quelli per esempio del latte di mucca, di asina, di capra, con fenomeni tossici paragonabili a quelli prodotti dall'introduzione sottocutanea di siero, e per quanto il lavoro digestivo che in questo caso il piccolo organismo deve compiere per assimilare la sostanza proteica, secondo le più recenti vedute, sembri essere molto maggiore che pel latte umano, pure non si hanno fenomeni morbosi evidenti ed immediati: solo in pochissimi casi, in via addirittura eccezionale, anche per la somministrazione ad un lattante d'una qualità di latte diversa dalla consueta si hanno segni di grave intolleranza, orticaria, febbre, malessere, dispepsia ecc., fatti che solo in parte si possono spiegare con una irritazione locale abnorme della mucosa enterica.

Si può venire quindi alla conclusione che la tossicità del siero eterogeneo è dovuta alla presenza in esso di albuminoidi diversi da quelli del corpo umano e che questa tossicità non ha luogo per lo più di manifestarsi quando lo si introduca nel tubo intestinale, per il semplice fatto che durante il lavoro della digestione tali albuminoidi vengono ad essere decomposti e trasformati. Ora se noi introduciamo invece lo stesso siero sotto-cutaneamente, noi esponiamo improvvisamente le cellule di quel dato tessuto che viene da noi colpito ad uno stimolo inusitato, quale può provenire ad una cellula che vive in un ambiente del tutto simile ad essa, dal contatto brusco con sostanze biologicamente tanto diverse. In seguito tale sostanza, traverso i linfatici ed il sistema vasale, penetrerà nel sangue ed anderà ad esercitare, per quanto più diluita, uno stimolo identico su tutti gli altri tessuti del corpo. A questo stimolo abnorme come reagisce l'organismo e, prima di tutto, reagisce esso sempre? Io credo che in proposito vi sieno da distinguere varî casi. Vi sono infatti degli individui nei quali l'iniezione del siero non produce realmente alcun fenomeno morboso, non dà luogo a fenomeni eruttivi e non a formazione di anticorpi: come avverrà la difesa in questi casi; quale sarà il meccanismo di questa specie di immunità naturale? Per rispondere a questa domanda, se si tien

conto dei principî più sopra rapidamente esposti, senza alcuna esitazione possiamo trovare un buon argomento ammettendo una facoltà conservata ancora in certo grado da parte dei tessuti non digerenti di esplicare una funzione digestiva che da lungo tempo più non veniva esercitata, essendosi l'attività cellulare specializzata in altro senso. Si tratterebbe di un fatto di atavismo usufruito utilmente per la difesa della integrità specifica del corpo e noi ci troveremmo precisamente nel caso di verificare in questo una manifestazione evidente di quella immunità cellulare, la cosiddetta immunità istogena di *Behring*, la cui esistenza è possibile dimostrarla presso organismi unicellulari come il *Paramecium Aurelia* ed i saccaromiceti, anche di fronte a tossine potenti come quella difterica e tetanica (*Gengou*). Questa spiegazione è molto semplice, per quanto ignoto rimanga sempre l'intimo meccanismo del fenomeno, seppure non si voglia riconoscere in esso l'effetto della presenza di fermenti cellulari, alessine o citasi che dir si voglia.

Ma di fronte a questi individui che non reagiscono al siero, ve ne sono altri invece per i quali questa stessa sostanza rappresenta uno stimolo capace di provocare quelle scariche reattive di vario genere, che abbiamo già sufficientemente preso in esame e contro il quale quindi deve provvedere una difesa: qual'è in questo caso il suo meccanismo? Evidentemente noi dobbiamo pensare, e tutto ci autorizza a farlo, che la leucocitosi da un lato, la produzione di anticorpi dall'altro sieno i mezzi di questa difesa che viene in campo quando la resistenza cellulare di per sè sola non è più sufficiente a vincere colle proprie forze l'ostacolo: rammento qui che recenti ricerche tendono a provare come la formazione degli anticorpi avvenga, almeno in gran parte, a spese dei leucociti (per le precipitine, vedi *Levaditi* e *Kraus*). Un solo punto, che potrebbe sembrare a tutta prima alquanto oscuro e di non evidente interpretazione, sarebbe il fatto che i fenomeni della malattia da siero scoppiano allora appunto che noi siamo in grado di riconoscere che sta compiendosi la crisi reattiva che deve portare alla vittoria dell'organismo

sull' agente morboso. Ma ho già discusso tale punto e credo di aver dimostrato abbastanza che i fenomeni da siero possono essere l'espressione del lavorìo intimo probabilmente sostenuto dai tessuti nel compiere l'eliminazione della sostanza estranea in esso introdotta: e del resto non è concetto nuovo in patologia umana questo che fa dei fenomeni morbosi il segnacolo della lotta sostenuta dall' organismo contro l' agente morbigeno. Ma procediamo oltre e consideriamo il caso di un individuo già iniettato una prima volta, al quale si pratichi dopo qualche tempo una nuova iniezione, senza però che nel suo sangue circoli alcun anticorpo: in questo caso noi abbiamo visto che se anche alla prima iniezione esso non ha reagito affatto, è probabile che reagisca alla seconda e se invece la prima volta reazione c' è stata, la seconda volta la si ha più intensa e più pronta. Tuttociò si spiega abbastanza facilmente, dal punto di vista teleologico, ammettendo che nel primo caso sia stato al primo intervento completamente sfruttato un piccolo residuo di attitudine alla difesa spontanea rimasto intatto da parte delle cellule dei tessuti e che la seconda volta si sia quindi reso necessario l' aggiungersi di un nuovo meccanismo più attivo e più energico di quello; e nel secondo caso che le modificazioni già portate nell' intimo degli organi, abbiano reso più facile ed abbondante la reazione successiva al secondo intervento, per il fatto che questo trovava nel corpo meccanismi cellulari già preformati ad agire nel senso opportuno e forse anche aggruppamenti atomici speciali già pronti nel protoplasma (*Von Dungern*).

Ma passando ora a considerare infine il caso di un individuo nel quale si pratichi la seconda iniezione in un momento in cui per l' effetto di un' altra antecedentemente subìta, nel suo sangue circolano abbondanti anticorpi, prendiamo di mira i fenomeni locali che si producono in questo caso nel luogo dell' iniezione, subito dopo che là si è praticata: si tratta per essi realmente di una esagerata sensibilità dell' organismo di fronte alla sostanza estranea, come pretende *Arthus*, oppure il fenomeno è suscettibile di un' altra interpretazione? Per parte mia, io non vedo per quale ragione in

questo fenomeno così discusso non si debba riconoscere lo sforzo fatto dall'organismo per porre una barriera alla sostanza estranea e per impedirne la penetrazione nel circolo generale, preservandone così dal contatto nocivo tutto il rimanente del corpo: a produrre questo effetto l'organismo in queste condizioni d'esperienza possiede, oltre il consueto presidio della leucocitosi, un nuovo, potente e specifico mezzo di difesa, gli anticorpi, ed è logico quindi pensare che appena penetrata in un punto qualsiasi dell'organismo, questa sostanza eterogenea contro cui il corpo è premunito, venga tosto circuita ed attaccata, non diversamente da ciò che succede per ogni sostanza estranea che penetri dentro i tessuti e che meccanicamente o chimicamente ne leda l'integrità. Certo la limitazione, trattandosi di una sostanza fluida che prontamente può penetrare nei vasi, non potrà essere perfetta e ciò ci potrebbe portare ad ammettere che la sieroterapia in queste condizioni fosse tuttora efficace, per quanto le originali ricerche di *Hamburger* e *Dehnes* tendano invece a farlo escludere, ammettendo essi che il gruppo della antitossina sia intimamente legato alla sostanza precipitabile del siero: ma in ogni modo il fenomeno è sufficiente a proteggere l'organismo dalle manifestazioni generali da siero. Noi possiamo quindi pensare che nei fenomeni segnalati da *Arthus* non si tratti di una aumentata sensibilità dell'organismo, ma di un effetto utile raggiunto da esso più prontamente nella difesa contro la sostanza estranea. In tutto ciò io credo che si possa ravvisare una forte analogia con quello che noi abbiamo agio di osservare molte volte nel praticare la vaccinazione. Sulle somiglianze che decorrono tra quella malattia che si provoca nell'uomo mediante l'innesto della polpa vaccinica e quella che si provoca mediante l'iniezione del siero eterogeneo hanno già richiamato molto acutamente l'attenzione *Von Pirquet* e *Schick* i quali, ricordando come nella rivaccinazione i fenomeni morbosi si manifestano più precocemente che non in seguito alla prima vaccinazione (*Beclère*, *Chambon*, *Ménard*), estendono anche a questa malattia la legge della accelerata facoltà reattiva, base della loro teoria sul tempo d'incubazione: l'analogia mi

sembra proceda ancora più oltre, quando si pensi che anche per la vaccinazione può aver luogo una più o meno temporanea immunità naturale e che inoltre non si ha produzione della malattia relativa se nel sangue circolano ancora i corpi immunizzanti che sono stati formati per un precedente intervento, nel qual caso tutto si riduce al prodursi di un puro fenomeno locale, non seguìto da alcuna manifestazione generale: se qui non si ha reazione intensa in sito, ciò forse dipende dacchè il nostro intervento è solo molto lieve e superficiale.

Con questo noi abbiamo preso in esame gli effetti che l'iniezione di siero eterogeneo produce in individui pei quali esso non rappresenta alcuno stimolo abnorme ed in altri per i quali esso funge da vero e proprio stimolo morboso, provocando una reazione utile che si manifesta come malattia da siero; ma rimane a domandarci se esiste anche il caso che il siero eterogeneo sia tanto tossico per qualche individuo, da produrre fenomeni gravi istantanei e da paralizzare assolutamente ogni sua attitudine alla difesa. Io credo che provvidenzialmente questo fatto sia molto raro a verificarsi, per quanto non voglia escludere in modo assoluto che possa essere stato riscontrato. Ricordo in proposito i pochi casi conosciuti di effetto mortale provocato da iniezioni di siero curativo, fatti che vennero comunicati specialmente da autori francesi all'iniziarsi dell'uso della sieroterapia anti-difterica: se questi fatti sono attendibili, non possono venire altrimenti interpretati che come conseguenza di una intossicazione acutissima di un organismo sfornito affatto di qualsiasi attitudine reattiva.

Riassumendo quindi queste mie vedute sopra i mezzi di difesa impiegati dall'organismo umano nel combattimento impegnato contro sieri eterogenei introdotti a contatto diretto coi suoi tessuti, io credo di poter concludere che questi mezzi sono essenzialmente due: uno, spontaneo e congenito, dipendente da condizioni particolari d'essere conferite alla cellula dal suo sviluppo filogenetico ed ontogenetico e corrispondente probabilmente a processi d'immunità naturale, insito nell'atti-

tudine particolare di ogni cellula di potere in determinate condizioni acquistare proprietà digestive sufficienti a trasformare un albuminoide eterogeneo assunto dall'esterno in albuminoide proprio; ed un altro, provocato, corrispondente perfettamente a processi d'immunità acquisita, e fondato sulla produzione di anticorpi specifici i quali probabilmente accompagnano l'azione dei leucociti, di quelle cellule speciali cioè che, avendo conservato in più alto grado il carattere embrionale, possiedono più di qualsiasi altro elemento morfologico l'attitudine alla digestione intracellulare diretta (vedi fermenti trovati nel pus) ed insieme ad essi quindi operano allo scopo di fissare, eliminare o digerire la sostanza estranea e tendono a rendere locale l'azione sua nociva allora che minaccia di farsi risentire su tutto l'organismo. Con questi mezzi l'individuo ingaggia la lotta la quale può essere silenziosa ed ignorata finchè valgono le difese naturali congenite, più pronte ed attive e più diffusamente distribuite in tutto il corpo; ma si fa tumultuosa ed imponente quando occorra l'ausilio anche di quei meccanismi più complicati e vistosi sulla cui natura già qualcosa cominciamo a sapere.

* * *

Terminando questo lavoro sento il dovere di esprimere tutta la mia riconoscenza al prof. *G. Mya* per l'indirizzo datomi e per il prezioso materiale messo a mia disposizione.

Annotazioni alle tavole.

Mi limito qui a far notare la perfetta corrispondenza e simmetria che esiste fra le tavole I e II e che riflette la grande analogia di comportamento che si verifica tra i fenomeni da siero clinici e la comparsa degli anticorpi nel sangue circolante.

Riguardo alla tavola III, devo rilevare che per quanto nell' ultima casella figurino inscritti nove casi a quella categoria in cui i fenomeni da siero non furono accompagnati da presenza di precipitine, pure tale cifra non la ritengo fornita di alcun valore dimostrativo; giacchè sette di tali casi appartenevano a quella particolare specie di eruzioni scarlattiniformi che si presentano talora nel corso della difterite e che come ho già sostenuto in altra pubblicazione, non sono da riferirsi a manifestazioni sieroterapiche, mentre gli altri due casi, trattandosi di modiche eruzioni d'orticaia, a sede non tipica, con data di comparsa molto tarda, e che non potrebbero quindi con certezza essere ritenute effetto del siero, sono tuttaltro che indiscutibili.

Alle tavole desidero anche di far seguire un esempio della serie di esami che ho condotto in ciascun caso da me accuratamente seguìto: le ricerche furono molto più attente e numerose nei casi di ripetizione dell'iniezione di siero, giacchè in vista dell'intervento ripetuto si poteva prevedere il manifestarsi dei fenomeni particolari e studiare il caso fin da principio. I casi seguìti in modo completo furono 35.

Tavola I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Data dal giorno dell' iniezione.
—	—	—	—	—	—	1	3	1	2	1	—	—	4	2	1	—	—	—	—	Data di comparsa delle precipitine in seguito ad un primo intervento.
—	—	—	1	1	3	6	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Data di comparsa delle precipitine in seguito ad un secondo intervento.
—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Data di comparsa delle precipitine in seguito ad un terzo intervento.
1	1	1	1	—	3	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Data di comparsa di quelle traccie lievi di precipitine che talora appaiono più presto del consueto nei casi di reiniezione o di eruzione locale precoce ed in seguito aumentano.

Tavola II.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Data dal giorno dell' iniezione.
—	—	—	1	—	—	1	3	—	1	1	1	—	2	1	—	1	—	—	1	Data di comparsa dell' eruzione generale in seguito ad un primo intervento.
—	1	—	1	3	6	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Data di comparsa dell' eruzione generale in seguito ad un secondo intervento.
—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Data di comparsa dell' eruzione generale in seguito ad un terzo intervento.
1	2	2	1	3	2	2	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Data di comparsa delle eruzioni locali.

Tavola III.

Casi nei quali si verificò eruzione generale e presenza di precipitine, sia che queste fossero trovate contemporaneamente allo scoppio dei fenomeni da siero sia che li seguissero immediatamente o li avessero preceduti di poco.	Casi nei quali si verificò scarsa presenza di precipitine, unitamente a fenomeni eruttivi esclusivamente locali.	Casi nei quali si riscontrarono precipitine e non fenomeni eruttivi.	Casi nei quali si riscontrarono lievi fenomeni locali, non accompagnati da presenza di precipitine nel sangue.	Casi nei quali si verificarono fenomeni da siero (?) ma non si poterono dimostrare precipitine nel sangue.
17	7	4	7	9

Bertolucci Annita. — La bambina è già stata in Clinica una prima volta nell' anno 1900, affetta da laringite difterica. Ricevè allora 4000 U. I. Siero *Behring*. Non ebbe fenomeni da siero.

Ritorna in Clinica il 17 gennaio 1904 con angina difterica.

17 gennaio. — 1º Esame di sangue. — Nessuna precipitazione. Si iniettano quindi in due giorni 4000 U. I. Siero *Behring:* si produce leggiero eritema al punto d' iniezione (faccia interna delle coscie).

18 gennaio. — 2º Esame. — Scarsissima precipitazione dopo molto tempo al termostato. Il giorno seguente si iniettano ancora 2000 U. I. Siero *Abba*.

20 gennaio. — *3° Esame.* — Scarsissima precipitazione dopo qualche tempo. Nei giorni successivi si osserva la comparsa di orticaria prima alla faccia interna delle coscie e quindi (23) anche generale, con febbre, ecc.

23 gennaio. — *4° Esame.* — Precipitazione subito, abbondante. Scompare l'eruzione d'orticaria.

25 gennaio. — *5° Esame.* — Precipitazione abbondante, subito.

27 gennaio. — *6° Esame.* — Idem.

30 gennaio. — *7° Esame.* — Idem.

1 febbraio. — *8° Esame.* — Idem.

La bambina viene ripresa a casa propria dai genitori volontariamente. Torna di nuovo il 25 aprile 1904 con angina difterica.

25 aprile. — *9° Esame.* — Positivo evidente, dopo un'ora al termostato. Si pratica un'iniezione di 1000 U. I. Siero *Behring* nella coscia: dopo poche ore si produce fortissima tumefazione, arrossamento e dolore in loco. Il giorno 26 si pratica una seconda iniezione nell'altra coscia che dà luogo agli stessi fenomeni reattivi spiccati (2000 U. I. Siero *Behring*).

28 aprile. — *10° Esame.* — Positivo appena dopo un'ora al termostato. Il giorno 1 maggio compare orticaria alla faccia interna delle coscie e nelle parti prossime.

1 maggio. — *11° Esame.* — Positivo dopo un'ora.

3 maggio. — *12° Esame.* — Positivo evidente, subito.

5 maggio. — *13° Esame.* — Positivo abbondante.

7 maggio. — *14° Esame.* — Idem.

17 maggio. — *15° Esame.* — Idem evidente, subito.

31 maggio. — *16° Esame.* — Positivo evidente dopo mezz'ora.

Bibliografia.

JOHANNESSEN, Deutsche Medic. Wochensch., 1895, No. 51.

RITTER VON RITTERSHAIN, Jahrbuch für Kinderh., 1902, Bd. 55, pag. 542.

HARTUNG, Die serumexantheme bei Diphterie. (Jahrbuch für Kinderh., 1896, Bd. XLII, 1).

SÉVÈSTRE, Société méd. des Hôpitaux. Genn.-Febb., 1896.

DAUT, Zur statistik der Serumexantheme. (Jahrbuch für Kinderh., Bd. 44, pag. 289).

SPRONCK, Chauffage du serum anti-diphterique. (Annales Pasteur, XII, pag. 696).

BECLÈRE, CHAMBON e MÉNARD, Étude sur l'immunité vaccinale. (Annales Pasteur, XII).

—— Étude espérimentale des accidents post-sérothérapiques. (Annales Pasteur, 1896).

GENGOU, Sur l'immunité naturelle des organismes monocellulaires contre les toxines. (Annales Pasteur, 1896).

VON DUNGERN, Die antikörper. (Jena, 1903).

HAMBURGER und MORO, Ueber die biologischen Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminiektionen. (Wien. Klin. Wochenschr., 1903, No. 15).

VON PIRQUET und SCHICK, Zur theorie des Inkubationszeit. (Wien. Klin. Woch., 1903, No. 45).

ARTHUS, Comptes rendus de la Société de Biologie, 20 Juni 1903.

RICHET, De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante de l'organisme a des doses successives de poison. (Archivio di Fisiologia, 1904, n. 2).

MONTI, Zur Frage der Serumexantheme. (Archiv für Kinderh., 1903, pag. 390).

MYA, Sull' azione fisiologica del siero anti-difterico nell' organismo infantile. (Lo Sperimentale, 1895, n. 11).

— Sugli inconvenienti della sieroterapia anti-difterica. (Lo Sperimentale, 1895, n. 6.

FILÈ-BONAZZOLA, La leucocitosi nella diftérite con speciale riguardo alla sieroterapia. (Lo Sperimentale, Anno L, fasc. IV).

HAMBURGER, Arteigenheit und Assimilation. (Wien., 1903).

— Biologisches zur Säuglingsernährung. (Gesellschaft f. innere Med. und Kinderh. in Wien, Sitzung 18, II, 4).

KRAUS e LEVADITI, Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 5, IV, 4.

HAMBURGER e DEHNES, Ueber passive Immunisierung mit artfremdem Serum. (Wien. Klin. Woch., 1904, 16).

PHILIPPSON, Ricerche sperimentali sull' urticaria. (Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle, 1899, pag. 675).

TÖRÖK und HÀRI, Experimentelle Untersuch. über die Pathogenese der Urticaria. (Archiv für Dermatologie etc., 1903, pag. 21).

PHILIPPSON, Ueber das flüchtige Reizödem der Haut und sein klinische Vorkommen. (Archiv für Dermatologie, 1903, pag. 387).

KUCHARZEWSKI, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Heilsera und des Normalen Pferdeserum auf das Blut. (Wien. Med. Presse, 1903, No. 44).

ZAGARI e CALABRESE, Ricerche sulla tossina ed antitossina difterica. (Riforma Medica, 1895).

FRANCIONI, Nota intorno alla questione degli esantemi scarlattiniformi che si presentano nel corso della difterite. (Rivista di Cliuica Pediatrica, Maggio 1904).

[Dall' Istituto Farmacologico della R. Università di Sassari
diretto dal Prof. G. Coronedi].

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DI ALCUNI DERIVATI DELLA MORFINA [1].

Ricerche farmacologiche

del Dott. PIETRO MANCA, assistente volontario.

La morfina occupa un posto privilegiato nel numero dei farmaci che hanno attirato l'attenzione degli studiosi e l'interesse dei pratici; ciò si deve al fatto che essa possiede una azione fisiologica e terapeutica caratteristica, sicura ed insieme molto complessa. Ma di fronte alle mirabili e benefiche qualità della morfina, considerata come rimedio, stanno numerosi e gravi inconvenienti che ogni giorno si lamentano nell'esercizio della medicina, e che vanno ritenuti come cagione degli sforzi che la farmacologia, con l'aiuto della chimica, ha intrapreso già da lungo tempo e continua tuttora per ricercarne dei derivati, provvisti delle virtù terapeutiche proprie della sostanza madre e destituiti degli svantaggi che questa possiede.

I derivati della morfina fin qui noti sono numerosi, ma solamente alcuni di essi hanno acquistato oggidì importanza e riputazione per la buona prova fatta in medicina. Fra questi, oltre la codeina, meritano considerazione la dionina, l'eroina e la peronina.

Senza descrivere minutamente questi ultimi derivati, già ben noti, allo scopo di intendere il significato della loro azione

(1) Dalla tesi di laurea in medicina e chirurgia, 1904.

fisiologica per quello che ha di comune con la sostanza madre e di speciale in confronto della stessa, è tuttavia necessario risalire alla costituzione della morfina e rispettivamente dei suoi derivati.

Come è noto, molte sono le ricerche chimiche intorno all'argomento, ed in gran parte ne spetta il merito a *Knorr*. Tenendo conto di questi studi, si può ritenere: che la morfina è una base terziaria, che contiene un *metile legato all'azoto ed un nocciolo fenantrenico e due idrossili*, di cui *uno fenolico* ed *uno alcolico*. Per combinazione della morfina con radicali organici, tanto della serie grassa quanto della serie aromatica, si ottengono corpi basici, fra cui i derivati più sopra enumerati. In questi, eccettuata l'eroina, è sempre sostituito mediante *radicali alcolici della serie grassa o aromatica*, l'H dell'OH fenolico. Se un gruppo CH_3 viene sostituito all'H dell'OH fenolico della morfina, ottiensi la *metilmorfina*, nota sotto il nome di *codeina;* analogamente ottengonsi: l'*etilmorfina*, conosciuta come *dionina* e la *benzilmorfina*, conosciuta come *peronina*. Se poi in luogo di ciascuno H di entrambi gli OH della morfina, si sostituiscono due gruppi *acetili*, si ottiene la *diacetilmorfina*, volgarmente chiamata *eroina*.

Tutti questi derivati posseggono un'azione farmacologica che, se nelle linee generali si dimostra simile a quella della morfina, tuttavia in alcuni punti speciali ne differisce, mentre i singoli derivati fra loro — sotto tale aspetto — si somigliano.

L'analogia fondamentale con la sostanza madre consiste nel fatto che i derivati posseggono in comune con questa — negli animali superiori e specialmente nell'uomo — l'azione narcotica sugli emisferi cerebrali; ma l'analogia si mostra solamente nella natura della azione, mentre non si mostra nel grado. In realtà i derivati hanno un'azione narcotica molto più lieve di quella della morfina, donde nel medesimo tempo nascono il carattere farmacologico differenziale con la morfina stessa ed il carattere comune fra i derivati, consistente nella minore tossicità, in paragone della sostanza madre. Per intendere bene i rapporti che corrono dal punto di vista

farmacologico fra la morfina ed i suoi derivati, è necessario considerare tanto nell'una quanto negli altri, oltre all'*azione narcotica*, l'*azione tetanica*. Se si prendono per tipi da un lato la morfina, in cui predomina la proprietà narcotizzante, e dall'altro la codeina, in cui predomina la proprietà tetanizzante, si possono con la morfina e con i suoi derivati formare due gruppi farmacologici: *morfinico* e *codeinico*. Ora, comparando nell'uomo l'equivalente tossico rispettivo di questi due gruppi, si vede che è molto più elevato quello del gruppo morfinico, inquantochè l'uomo è molto più suscettibile alla azione narcotizzante che a quella tetanizzante. Ciò posto, si può ascrivere l'eroina al gruppo morfinico, mentre la dionina e la peronina trovano posto conveniente nel gruppo codeinico. Una scala costruita in base al criterio dell'equivalente tossico nell'uomo, dovrebbe avere per gradino superiore la morfina, quindi la *diacetilmorfina*, e come gradini inferiori *la metil- l'etil-* e *la benzilmorfina*.

Prendendo in esame i rapporti esistenti fra la *costituzione chimica* e le *proprietà farmacologiche*, si possono fare alcune riflessioni. Si ammette che l'azione narcotica della morfina si trovi essenzialmente legata alla presenza degli OH in essa; perciò i derivati della morfina — come la codeina e la tebaina, ecc. — posseggono il carattere di riuscire meno narcotici e più tetanizzanti della sostanza madre.

I derivati della morfina hanno suscitato, sopratutto nel campo terapeutico, un grande interesse dopochè fu dimostrata l'influenza che essi esercitano in modo particolare sul centro respiratorio. Un'azione sedante e depressiva sul respiro, come è noto, è spiccatamente propria anche della morfina, ma la differenza fra questa ed i suoi derivati, da tale punto di vista, sta nel fatto che mentre per la sostanza madre, simile azione sul respiro si manifesta relativamente in grado troppo intenso in confronto del bisogno terapeutico, e si associa a numerosi inconvenienti che il medico desidera di evitare, nei derivati l'azione è più blanda, più facilmente graduabile, si mantiene isolata e sprovveduta per lo meno di svantaggi rilevanti. Ecco perchè fra i rimedi più usati nel

trattamento di malattie dell' apparato respiratorio, accanto alla reputata codeina, oggi sono comparse la dionina, la peronina e più specialmente l' eroina. Volendo ricercare la ragione della generale preferenza di cui gode quest' ultima sostanza, si attribuisce speciale valore alla *acetilizzazione* della morfina; in quanto sembrerebbe che i prodotti di sostituzione acetica della morfina, posseggano azione sedativa sul centro respiratorio più energica della sostanza madre, e più ancora dei prodotti di sostituzione della medesima con radicali diversi.

Fra le azioni secondarie spiacevoli e dannose prodotte dall' uso continuato della morfina, a scopo terapeutico, vanno deplorate quelle che si producono sull' apparato digerente, e che consistono, com' è noto, nella diminuzione progressiva dell' appetito, nella dispepsia, nell' atonia motoria gastrica e nella ostinata stitichezza. Mentre possediamo dei lavori molto bene condotti intorno all' azione dei derivati della morfina, specialmente sulla funzione respiratoria, non mi è riuscito trovare, almeno fino ad oggi, ricerche sistematiche intorno all'azione di questi stessi farmaci sull' apparato digerente in paragone della morfina, la cui letteratura anche a tale riguardo è sufficientemente ricca. Di fronte alla constatazione di questa lacuna, mi parve molto interessante, sia per completare le conoscenze farmacologiche intorno ai nuovi derivati della morfina, come per precisare il valore pratico dei derivati stessi, comparativamente alla sostanza madre ed alla codeina, d' intraprendere una serie di ricerche speciali sull' argomento, ciò che ho fatto dietro consiglio e sotto la direzione del professor *Coronedi.*

I disturbi relativi all' apparato digerente che conseguono all' uso prolungato della morfina, trovano la loro origine, come generalmente si crede, in una diminuzione delle secrezioni digestive; infatti, per esempio, secondo *Nothnagel* e *Rossbach*, il catarro cronico di stomaco che si ha in seguito all' uso prolungato della morfina, dipende dal pervertimento della secrezione del succo gastrico e dalle abnormi decomposizioni alimentari che ne derivano: fenomeni analoghi avvengono rispetto all' intestino; ma non si può trascurare l' in-

fluenza deprimente esercitata dal farmaco sulla meccanica gastro-enterica. Se per altro si ricercano nella letteratura farmacologica i dettagli intorno all'azione della morfina sull'apparato digerente, si vede come le opinioni non siano perfettamente concordi, in ispecial modo rispetto al meccanismo d'azione della sostanza sullo stomaco ed alla interpretazione degli stati di paresi e di paralisi dei movimenti intestinali. Vi sono degli autori i quali considerano la morfina come un agente farmacologico capace di aumentare l'attività motoria dello stomaco; così per esempio *F. Battelli* afferma che le contrazioni stomacali per effetto della morfina, subiscono un primo periodo di aumento al quale succede più tardi il periodo paralitico; ed *Hirsch*, che in seguito ad iniezione sottocutanea di morfina, la muscolatura dello stomaco mostra una vivace attività peristaltica specialmente nell'antro insieme a forte chiusura del piloro. La secrezione dell'acido cloridrico, dapprincipio diminuita per l'azione locale della morfina, più tardi cresce in modo abnorme. L'autore ha supposto che la morfina ecciti i centri relativi nei tubercoli quadrigemini. Al contrario *Holsti* e sopratutto *Foderà* e *Corselli*, d'accordo con la grande maggioranza degli sperimentatori, collocano a capo del gruppo dei farmaci moderatori della funzione motoria del ventricolo, la morfina.

Il torpore del canale intestinale e la costipazione sono ben conosciuti e studiati come effetto dell'uso della morfina; sono da ricordarsi specialmente in proposito le dimostrazioni di *Fubini* e di *Salvioli*. In questo campo è divenuta classica un'esperienza di *Nothnagel*, la quale ha servito di base ad una ipotesi dottrinale relativa. « Si apre la cavità addominale di un coniglio nel bagno ad acqua — scrive il *Binz* — e poi si tocca la parete esterna dell'intestino con un cristallo di sale da cucina. Con ciò si fa uno stimolo che si manifesta come contrazione ascendente del tubo intestinale. Se ora s'iniettano sotto la cute 2 centigr. di morfina, e s'irrita ancora col cristallo di sale da cucina, non accade più una contrazione ascendente, ma la contrazione rimane circoscritta affatto localmente nel punto del contatto. Se all'animale, invece di 2

centigr. s' inietta circa il triplo, accade quanto segue. La contrazione soltanto locale, che si manifestava poc' anzi con le piccole dosi di morfina, pel contatto del sale di cucina, è sostituita ora da una ascendente, perfettamente come al principio dell' esperienza, quando non ancora si era data morfina ». La localizzazione dello stimolo sodico dipenderebbe da eccitazione delle fibre nervose, che inibiscono l'azione dell' apparato nervoso presiedente alla contrazione ascendente. Dosi superiori di morfina, al contrario, paralizzando questi nervi inibitori, la contrazione ascendente si riproduce anche più forte di prima.

A complemento dell'esperienza sopra citata, sta la seguente, la quale dimostra l'origine centrale di questi fatti. « In un animale eterizzato, si stabilisce da prima l'eccitazione sodica ascendente, poi dopo l' iniezione di morfina quella soltanto locale; allora si fa una doppia legatura dell'ansa intestinale e si stacca il suo mesenterio con tutti i nervi che ne partono e vi arrivano. Ora, in quest'ansa isolata, il contatto col sodio provoca di nuovo un energico strozzamento ascendente, mentre in tutto il rimanente intestino produce sempre soltanto la contrazione affatto locale, dovuta alla morfina ». « La morfina » conchiude il *Binz* « opera pertanto sul nervo inibitore dell' intestino, lo splancnico, come la digitale su quello del cuore, il vago, eccitando in piccole dosi, paralizzando in dosi grandi ». La spiegazione data dal *Nothnagel* per interpretare il meccanismo d'azione della morfina sull'intestino, opinione che trovò una riconferma ed un ampliamento nelle esperienze di *Pahl* e *Berggrün*, rimane anche oggi generalmente accettata. Ma *Jacoby*, dopo avere giustamente criticato dal lato tecnico le esperienze contradditorie di *Nasse*, ed osservato che nelle ricerche di *Pahl* e *Berggrün* non si potevano escludere dei disturbi della circolazione sanguigna intestinale capaci di turbare i resultati dell'esperimento, tenendo di mira ancora il fatto insegnato dalla pratica che la morfina per via ipodermica agisce decisamente in modo meno energico sui movimenti intestinali, che allora quando venga introdotta per via della bocca, riprese lo studio della questione.

Egli partì dal principio che quest'ultima circostanza induce a supporre un'azione locale della morfina sulle pareti intestinali. Gli esperimenti dimostrarono che questa supposizione ha una base di fatto. In realtà, l'osservazione che non reagiscono più all'eccitazione del vago, solo quelle anse intestinali con cui viene portata in immediato contatto la morfina, parla in favore dell'opinione che quando si adoperano l'oppio o la morfina come sedativi intestinali, si tratti innanzi tutto di una azione locale sull'apparato posto nelle pareti dell'intestino; in seguito di tale azione divengono inefficaci le irritazioni che normalmente sono atte a determinare i movimenti intestinali.

Lo *Schmiedeberg* nell'ultima edizione del suo trattato di farmacologia, esponendo i fatti e le opinioni relative per quanto riguarda la sicura azione deprimente della morfina sui movimenti intestinali, afferma non essere sufficientemente chiarito il meccanismo di tale azione; secondo questo autore, l'opinione più probabile in proposito sarebbe la seguente: « che cioè nelle pareti dell'intestino esistano determinati elementi nervosi, i quali col mezzo dei centri nervosi, portino le eccitazioni che a loro giungono, ad altri elementi nervosi (motori) posti parimenti nella parete dell'intestino: e che l'eccitabilità di questi nervi per azione della morfina venga diminuita ».

Come è chiaro, per la questione che io mi sono proposto di studiare, ha maggiore importanza l'accertamento dell'azione della morfina sull'intestino, di quello che ne abbiano le ipotesi dottrinali relative, che solo a scopo di completare il lavoro ho riferito più sopra. Io mi sono proposto di ricercare l'azione eventuale dei derivati della morfina, in comparazione di questa, sull'apparato digerente, considerando separatamente l'azione sulle secrezioni digerenti, sulle loro proprietà biochimiche specifiche e sui movimenti gastro-intestinali.

Ho incominciato le ricerche dallo stomaco, e prima di tutto ho rivolto la mia attenzione alla *funzione motoria* di questo, facendo precedere, per ora solo a scopo di orientamento, alcune semplici indagini (che mi propongo nel seguito di con-

tinuare e di estendere) intorno alla influenza esercitata dai farmaci in parola sopra la digestione salivare e stomacale.

Quantunque, come ho già accennato, l'azione della morfina sullo stomaco sia stata già argomento di studio da parte di altri osservatori, tuttavia, tenuto conto della disparità nei risultati ottenuti da questi, e della differenza di condizioni sperimentali, ho creduto opportuno ripetere le esperienze ancora con la sostanza madre, allo scopo di procedere con maggiore sicurezza allo studio dei suoi derivati.

Ciò premesso, riferisco la tecnica sperimentale seguita ed i resultati delle ricerche.

a) Ricerche sulla digestione salivare.

Descrizione del metodo. — All'esposizione dei risultati premetto alcune notizie intorno alla tecnica che fu sempre la medesima in tutte le esperienze. Tralascio di descrivere nei particolari il metodo sperimentale, rimandando per questo alla memoria del *Coronedi*, alla quale mi sono attenuto. Si preparava la colla sempre nella stessa maniera, adoperando la medesima qualità d'amido, previamente purificato, nella proporzione del 2 $^{0}/_{0}$. Ho sperimentato con la saliva mista orale umana, raccolta con le dovute regole da diversi individui sani, assicurandomi della reazione della medesima e della sua inattività di fronte al reattivo di *Fehling*. Le sostanze in esame, di cui avevo preventivamente valutato il contegno rispetto al reattivo rameico, in soluzione acquosa esattamente titolata, venivano aggiunte al miscuglio di colla d'amido e saliva, opportunamente diluito sempre nella stessa proporzione. Ad ogni esperienza corrispondeva un controllo proprio. I tubi d'assaggio, dopo avere bene agitato il loro contenuto, erano collocati contemporaneamente in un termostato a 37°C, ove si lasciavano soggiornare periodi di tempo variabili secondo i casi, da esperimento a esperimento. Dopo di ciò, pure contemporaneamente, si toglievano dalla stufa e si sottoponevano immediatamente e simultaneamente all'ebullizione per la durata di un minuto. I liquidi poi si filtravano per carta e quindi si passava alla determinazione del loro potere riducente mediante un reattivo di *Fehling* esattamente titolato. Poichè le attuali esperienze avevano un indirizzo solo comparativo, per facilitare l'apprezzamento dei risultati, ho creduto bene di riportare sempre il potere riducente, espresso in gr. di glucosio, $^{0}/_{0}$ del liquido in esame.

Le pratiche speciali relative alla titolazione furono le stesse ampiamente descritte nella memoria di *Coronedi* sopra citata.

Non trascrivo per brevità le numerose cifre ottenute, e mi limito a riportare qualcuna delle più dimostrative prima di esporre le conclusioni. Per esempio:

Controllo,	potere	riducente	espresso	in gr.	di glucosio	gr.	0,409 %
Morfina	»	»	»	»	»	»	0,353 »
Codeina	»	»	»	»	»	»	0,346 »
Dionina	»	»	»	»	»	»	0,350 »
Controllo	»	»	»	»	»	»	0,388 »
Eroina	»	»	»	»	»	»	0,375 »
Controllo	»	»	»	»	»	»	0,414 »
Peronina	»	»	»	»	»	»	0,288 »

Conclusioni. — Dando uno sguardo alle tabelle appare lecito, con le dovute riserve, di formulare le seguenti deduzioni:

1° La morfina ed i suoi derivati, da me studiati, in generale attenuano sensibilmente il potere diastasico della saliva mista orale dell'uomo.

2° Questa azione inibitrice rispetto alla digestione salivare, varia notevolmente di grado e per ragioni che fin qui non è possibile di precisare: sembra essere tanto più notevole quanto più dura il contatto delle sostanze in esame con la saliva, rimanendo pari tutte le altre condizioni.

La quantità della sostanza in esame non esercita, almeno entro certi limiti, notevole influenza sul fenomeno descritto.

3° Spesso i derivati studiati si dimostrano, rispetto alla digestione salivare, agenti inibitori più attivi della morfina stessa.

b) Ricerche sulla digestione gastrica.

Per saggiare in maniera approssimativa la eventuale influenza esercitata dalla morfina e comparativamente dai derivati sull'attività del succo gastrico, rispetto alla sua proprietà di sciogliere le sostanze albuminose, io ho eseguito una serie di esperienze in vitro, delle quali mi limito a dare un breve riassunto.

Mi sono servito di un succo gastrico preparato artificialmente, infondendo in una soluzione acquosa di HCl puro al 2 ‰ una mucosa gastrica di porco, ed aggiungendo al liquido filtrato una pepsina di ottima qualità in proporzione del 2 %.

Per i saggi ho adoperato la fibrina del sangue di porco, accuratamente lavata e quindi colorata con carminio, seguendo il metodo indi-

cato da *Grutzner*, e già adoperato con successo ancora da *Coroneli*. Per ogni esperienza impiegavo la medesima quantità di fibrina e curavo che in ciascun tubo fosse la identica proporzione di liquido. Le esperienze sono state eseguite tenendo i tubi d'assaggio, contenenti i singoli campioni, in termostato a 37°C per un tempo variabile da sei a diciotto ore, avendo cura di quando in quando di agitare i recipienti e di osservare nel loro contenuto le variazioni progressive di colore. Dall'intensità di questo si poteva con approssimazione valutare l'attività dissolvente del succo gastrico di fronte alla fibrina, comparativamente in presenza o meno delle sostanze da studiare.

Tutte le esperienze da me eseguite nel modo sopraindicato, conducono ad affermare che tanto la morfina quanto i suoi derivati studiati inibiscono, benchè lievemente, la soluzione della fibrina per opera del succo gastrico artificiale. Col materiale d'esperimento che io posseggo fin qui, non sarebbe tuttavia possibile trarre altre conclusioni maggiormente dettagliate in proposito.

c) Ricerche sulla digestione pancreatica.

Analogamente a quanto è stato riferito in precedenza, io ho voluto praticare qualche saggio approssimativo intorno all'azione della morfina e dei suoi derivati, sempre in senso comparativo, sulla digestione pancreatica. A tale scopo ho preparato un succo pancreatico artificiale, servendomi della glandola fresca di porco, sgrassata, finamente tagliuzzata e triturata in mortaio con polvere di vetro, e lasciata esposta alcune ore all'aria. La poltiglia veniva ripresa con un miscuglio costituito da parti 50 di glicerina pura e da parti 100 di soluzione di carbonato sodico al 2 %. Filtrato il liquido alla pompa, era subito usufruito per le esperienze. In queste ho preso di mira l'azione del succo pancreatico rispetto all'amido ed alla fibrina. Per l'apprezzamento dei risultati ho seguito lo stesso metodo già descritto a proposito delle ricerche praticate con la saliva e rispettivamente col succo gastrico. Dall'esame dei risultati sembra lecito dedurre che sul potere digerente del succo pancreatico rispetto all'amido, la morfina, la codeina e la dionina non esercitino almeno rilevante influenza, e che così pure avvenga di queste sostanze, più l'eroina, anche per il potere fluidificante del succo pancreatico rispetto alla fibrina. Questi risultati mi hanno distolto dal prolungare ed estendere tali esperienze preliminari.

Tenuto conto della tecnica da me impiegata per studiare l'azione dei farmaci in parola sull'attività motoria dello stomaco, tecnica che decriverò nel seguito, era molto interessante conoscere se eventualmente i farmaci stessi esercitassero una influenza almeno rilevante sul potere che il succo pancreatico possiede, com'è noto, di scindere il salolo in acido salicilico e fenolo. Per questi esperimenti ho adoperato il

succo pancreatico artificiale, preparato nella maniera sopra indicata, e del salolo purissimo. In ogni prova disponevo le cose in modo che, col paragone di un controllo, si potesse apprezzare sufficientemente l'influenza esercitata sul fenomeno da ciascuna delle sostanze in esame; vale a dire, impiegavo sempre la stessa dose di queste, la medesima quantità di succo pancreatico e di salolo. Collocavo quindi i singoli campioni nel termostato a 37°C. lasciandoveli soggiornare per eguale periodo di tempo. Di quando in quando, a brevissimi intervalli, prelevavo da ciascun campione 2 cc. di liquido, sul quale praticavo la ricerca dell'acido salicilico, cercando di coglierne la comparsa coi metodi d'indagine che descriverò più avanti. Così procedendo, mi riusciva di determinare, con approssimazione bastevole allo scopo, l'attività di sdoppiamento del succo pancreatico rispetto al salolo, nei singoli campioni. I risultati di queste elementari esperienze, che per brevità tralascio di riferire nei particolari, mi hanno permesso di escludere la possibilità che la morfina, la codeina, la dionina e l'eroina esercitino una influenza, almeno sensibile, sul fenomeno in questione, e tale da ostacolare le mie successive ricerche.

Se lo studio dell'azione dei farmaci sullo stomaco considerato come organo secretorio, ha raggiunto dei risultati abbastanza soddisfacenti, così dal punto di vista scientifico come dal punto di vista pratico, non si può dire altrettanto dello studio intorno all'azione dei farmaci sullo stomaco considerato come organo muscolare. La ragione della differenza deve essenzialmente trovarsi nel fatto che mentre la tecnica sperimentale, relativa al primo ordine di ricerche, è abbastanza perfezionata e semplice, per contrario i metodi di ricerca che si riferiscono all'attività motoria dell'organo, sono ancora troppo imperfetti di fronte alla complessità del fenomeno che si propongono di determinare. Ciò premesso, per quanto si riflette alla parte fisiologica, si comprende come di necessità tale deficienza, a maggior ragione, si debba risentire nella ricerca farmacologica. Che realmente le cose vadano in questa guisa, è dimostrato dalla disparità, spinta fino alla contraddizione, nei risultati sperimentali ottenuti da differenti autori con le medesime sostanze medicinali; così si può affermare che in questo campo la farmacologia ha fatto solo assai limitati acquisti e che quanto si possiede di cognizioni attendibili, si deve piuttosto all'empirismo dell'osservazione terapeutica che all'espe-

rimento di laboratorio, o, per lo meno, che questo non ha potuto andar molto oltre la riconferma di quella.

Senza voler passare in rassegna — per non uscire dai limiti che mi sono proposto con questo lavoro — tutti i metodi di ricerca, inventati e praticati da fisiologi e farmacologi allo scopo di studiare l'attività motoria dello stomaco in condizioni normali e sotto la influenza dei farmaci, accennerò solamente che essi potrebbero essere suddivisi in due categorie: nella prima vanno compresi i metodi di ricerca sull'organo tolto in massa dall'animale vivente e che consistono o nell'osservazione diretta o col soccorso del metodo grafico. Nella seconda sono compresi i metodi di ricerca praticati sull'organo in sito, previa conveniente preparazione operatoria. Le conquiste fatte dalla fisiologia sulla innervazione del tubo gastro-enterico, senza dubbio hanno contribuito a scemare il valore dei metodi compresi nella prima categoria, in paragone di quelli compresi nella seconda, poichè con questi ultimi non si trascura lo studio della innervazione estrinseca dello stomaco, oltre a tener conto della innervazione intrinseca del medesimo: in altri termini, i metodi d'indagine della seconda maniera offrono il vantaggio di migliori condizioni di esperimento. Il che, se ha molto valore nella ricerca puramente fisiologica, ne acquista ancora più, quando si tratti di indagare l'azione esercitata da farmaci che non limitano certamente la loro influenza al sistema nervoso proprio dello stomaco.

Non v'è dubbio adunque che i metodi di ricerca praticati sull'organo in sito, conservante i suoi rapporti anatomici e funzionali con l'intero organismo, permettono un più completo apprezzamento del fenomeno che ci proponiamo di studiare. Ma non perciò si potrebbe affermare che questi metodi sperimentali siano privi di inconvenienti e consentano in realtà di cogliere i fatti nella vera condizione naturale. Basta mettere in opera sull'animale questi metodi, per convincersi di quanto ho asserito: rimane sempre il dubbio razionale che i gravi atti operativi e non meno le loro conseguenze remote, debbano influire in qualche modo nel turbare l'osservazione

di fenomeni per sè stessi delicatissimi e poco vistosi nella loro estrinsecazione.

A lato dei metodi fin qui descritti, appartenenti tutti al laboratorio, son noti dei processi di ricerca che, per il fatto di essere praticabili nell'uomo e per la loro origine, potrebbero meritare la qualifica di metodi clinici per studiare l'attività motoria dello stomaco. Evidentemente anche questi debbono ascriversi alla seconda categoria sopraccennata. Lasciando da parte la minuta descrizione di essi, si può dire che se hanno il difetto comune di non fornire altro che dati piuttosto grossolani ed essenzialmente approssimativi, pur tuttavia presentano due notevoli vantaggi in paragone dei metodi così detti fisiologici: la loro relativa semplicità; la circostanza che sono praticabili nelle più perfette condizioni naturali. A questi due vantaggi se ne potrebbe aggiungere un terzo, rilevabile nel caso in cui, per speciali ragioni, interessi di esperimentare sull'uomo. Fra tali processi di ricerca hanno acquistato il maggiore credito e la più estesa popolarità, quelli che si valgono di indicatori chimici: si fondano sull'introduzione per bocca di farmaci atti a subire processi di scissione solo nell'intestino, cogliendo, a mezzo di caratteristiche reazioni, la prima comparsa nelle urine o in qualche altro secreto, di uno dei prodotti di detto sdoppiamento.

Io ho già sommariamente accennato agli inconvenienti presentati da tali metodi, ed ora conviene fermarci un poco su questo punto. Prima di tutto è d'uopo notare che procedendo in tal guisa, se si ha il vantaggio certamente notevole di esperimentare con una tecnica semplice e che non disturba per nulla le condizioni fisiologiche, d'altro lato non si studia nei suoi dettagli numerosi la complessa funzione dello stomaco come organo muscolare: è chiaro che questi metodi servono solamente ad indicare il tempo necessario perchè avvenga il passaggio della sostanza indicatrice dallo stomaco nell'intestino, ma non ci dicono nulla intorno al modo con cui il fenomeno si compie. Ma oltre che grossolani, questi dati sono soltanto approssimativi, perchè nel valutare con

tali metodi il tempo necessario al vuotamento dello stomaco, noi commettiamo per forza l'errore di comprendere nel medesimo intervallo anche il tempo necessario alla scissione della sostanza indicatrice adoperata, all' assorbimento dei prodotti di scissione da parte dell'intestino ed alla eliminazione dei medesimi attraverso il rene o le glandule salivari. Ora non è difficile arguire la possibilità che l'errore raggiunga limiti abbastanza ampi, riflettendo che la capacità nei secreti di sdoppiare la sostanza indicatrice e la velocità di assorbimento e d'eliminazione possono variare secondo molte condizioni, non sempre apprezzabili e valutabili esattamente. A proposito poi di questi metodi, in genere, si può anche ripetere la giusta osservazione fatta da *Battelli* a riguardo del cosidetto metodo del betolo: « Io farò solamente notare che esso non ci indica in modo positivo, se in una esperienza sono le pareti stomacali che si contraggono, ovvero se è il piloro che si rilascia, poichè in entrambi i casi, l'effetto è il medesimo ». Senza dubbio però l' inconveniente più grave di questi metodi d'indagine, sta nel trovare la sostanza indicatrice adatta allo scopo, vale a dire che essa possegga la proprietà di sdoppiarli esclusivamente nell' intestino, attraversando inalterata il tratto superiore dell'apparato digerente. Molte sostanze vennero sperimentate a questo scopo, però solamente poche hanno resistito all'esame critico ed alla prova sperimentale.

Dopo le classiche esperienze di *Nencki* e di *Sahli*, parve che le sostanze indicatrici preferibili per lo studio dell'attività motoria dello stomaco con metodi clinici, fossero alcuni eteri composti salicilici a vario radicale alcoolico, tipo il salolo. Si può dire che la storia di questi metodi d'indagine è incominciata quando nel 1887 *Ewald* e *Siewers* proposero d'impiegare l'*etere fenilsalicilico* per la misurazione del potere eccito-motore dello stomaco, fondandosi sulla prima comparsa dell'acido salicilurico nell'orina in seguito alla somministrazione del farmaco per bocca. Ma disgraziatamente il salolo non resse alla prova, poichè malgrado le affermazioni di *Ewald* e di altri autori, oggi si ritiene come un fatto dimostrato, che lo sdoppiamento del farmaco non accade solo nel-

l'intestino per opera del succo pancreatico, e che il salolo non passa inalterato attraverso lo stomaco, come si credeva da principio. Io perderei di vista lo scopo principale del mio lavoro, se mi dilungassi riferendo tutta la letteratura che esiste intorno all'argomento: stimo sufficiente riferire le conclusioni alle quali sono giunti più recentemente *Foderà* e *Corselli* e *Bonanni*, le cui pubblicazioni contengono un'accurata bibliografia della questione. I primi due, in base a ricerche sperimentali istituite allo scopo, scrivono che « il salolo nello stomaco pieno o vuoto, può assorbirsi come tale, e che dopo qualche tempo esso si sdoppia nei suoi componenti, con maggiore o minore rapidità, secondo la minore o maggiore acidità del contenuto stomacale, la quantità di muco secreta dalle glandole mucipare e la quantità di saliva deglutita ». Il secondo, a proposito della scissione del salolo nell'organismo, giunse alle seguenti conclusioni che trascrivo letteralmente:

a) vari sono i fattori che contribuiscono alla scissione del salolo lungo il tubo gastro-enterico;

b) il succo pancreatico ne è il principale;

c) la bile ed il succo enterico coadiuvano il succo pancreatico in questo processo;

d) nello stomaco pieno o vuoto, il salolo si sdoppia nei suoi componenti, acido salicilico ed acido fenico, ma, come tale, può essere anche assorbito;

e) la saliva ha una parte non trascurabile in questa scissione.

Questi fatti indussero *Foderà* e *Corselli* alla ricerca di altre sostanze indicatrici meglio rispondenti allo scopo di misurare il potere eccito-motore dello stomaco.

Sperimentando col *salofene*, videro che esso « nello stomaco con contenuto acido, non si scinde: che però, prolungandosi il suo soggiorno in quest'organo per più di quattro ore, tracce di *salofene* si assorbono e si scompongono poi nelle vie di eliminazione ».

Scartato quindi anche l'*etere acetilparamido-fenolsalicilico*, rivolsero la loro attenzione al *betolo*, e sperimentalmente dimostrarono esatte le conclusioni alle quali era giunto *Kobert*,

che cioè « il betolo non viene decomposto dal succo gastrico, ma invece rapidamente dal pancreas, dai fermenti della mucosa intestinale del tenue, dalla mucosa dell' intestino cieco, da quella del processo vermiforme e dal primo tratto del crasso ». Ritennero quindi lecito concludere « che il betolo è un mezzo d' indagine veramente prezioso per rilevare lo stato dei movimenti dello stomaco », e con esso intrapresero uno studio sperimentale sui modificatori del potere di movimento dello stomaco, studio sul quale dovrò ritornare nel seguito di questa nota. Solo fino da adesso debbo ancora rilevare che il metodo sopraindicato diede buoni risultati ancora nelle ricerche cliniche eseguite dal dott. *Dotto* sul potere eccito-motore dello stomaco nei pazzi e in quelle del *Lovisetti*. Le conclusioni sopraccennate, relativamente alla scissione dell' *etere salicilico del* β *naftolo* nell' organismo, furono recentemente confermate ed arricchite di maggiori dettagli, nell' Istituto farmacologico di Roma, dal *Baldoni*.

Dopochè venne studiato il contegno biologico dei grassi alogenati, alcuni autori, fra cui *U. Lombroso* in Italia, dimenticando completamente la priorità di *Coronedi* e *Marchetti* intorno all' argomento in generale, — priorità riconosciuta dallo stesso *Winternitz!* — (in *Hoppe-Seyler's Zeitsch. f. physiol. Chemie. Bd. XXIV, H. 5 u. 6*) — sperimentarono la *iodipina* come mezzo indicatore della motilità dello stomaco, fondandosi sulla circostanza che il farmaco viene assorbito solamente dall' intestino e che solamente in questo l' iodio è messo in libertà. Già *Coronedi* e *Marchetti* (*in Annali di Chimica e farmacologia, 1896, e in Settimana medica dello sperimentale, 1898*) avevano stabilito che nell' intestino avviene la liberazione dello iodio dall' acido grasso, specialmente per effetto del succo pancreatico, e proponevano l' *acido dijodostearico* come mezzo d' indagine per stabilire tanto l' attività motoria dello stomaco quanto l' integrità della glandola pancreatica; ma in pari tempo osservarono che anche la saliva, il succo gastrico ed il succo enterico, benchè in grado alquanto inferiore, posseggono la proprietà di liberare lo iodio dalla sua combinazione. Da tutto quello che è stato fin qui pubblicato intorno al va-

lore della iodipina e dalle esperienze inedite che, per consiglio del prof. *Coronedi*, sono state eseguite, sembra veramente che i grassi alogenati, come mezzi d'indagine per la misurazione del potere eccito-motore dello stomaco, per lo meno non posseggano valore più alto di quello del betolo, impiegato allo stesso fine.

Premesse queste considerazioni generali, passo alle ricerche da me istituite per determinare l'azione dei derivati della morfina, in paragone di questa, sui movimenti dello stomaco, riservandomi d'estendere le mie ricerche anche all'intestino. Prima di praticare queste ricerche sugli animali, stimai opportuno di far precedere una serie di esperimenti di saggio sull'uomo. Mi indussi tanto più volentieri a tale risoluzione, considerando che l'uomo si mostra, più di tutti gli animali, sensibile in generale all'azione deprimente della morfina, e quindi dei suoi derivati. E realmente le mie previsioni si avverarono, perchè così procedendo giunsi a risultati concordanti ed insieme così evidenti che mi parvero meritevoli di formare argomento d'una prima pubblicazione a parte.

Per raggiungere lo scopo prefisso, io feci un'accurata scelta fra i metodi chimici sopra ricordati e per le ragioni già esposte e per quelle che or ora esporrò, mi convinsi che il metodo del betolo proposto da *Foderà* e *Corselli*, meglio di tutti gli altri, poteva essere sperimentato. Ho sempre adoperato la stessa qualità di *salicilato di naftolo* β purissimo, somministrandolo sempre per bocca, alla dose di un grammo avvolto in ostia, insieme a circa 100 gr. d'acqua, al mattino, due ore dopo un pasto costituito da grammi 250 di latte con qualche goccia di caffè. Dal momento in cui avveniva l'introduzione del betolo, si valutava il tempo dell'esperienza.

I derivati della morfina, sempre chimicamente puri, da me studiati furono: *la codeina*, *la dionina*, *l'eroina* (idroclorato) e *la peronina*. Per il paragone usai sempre il *cloridrato di morfina*. Tutte queste sostanze venivano pure somministrate per bocca, in polvere ed in dosi variabili dalla minima alla massima, entro i limiti terapeutici che figurano nei manuali più accreditati, e sempre introdotte in una volta sola o contemporaneamente al betolo, ovvero mezz'ora prima della introduzione di questo. In ogni esperienza si teneva esattamente conto degli eventuali disturbi concomitanti la stessa.

Prima d'introdurre nello stomaco il *salicilato di* β *naftolo*, si vuotava completamente la vescica: quindi, nel massimo numero di casi, ad intervalli di 10 minuti si raccoglieva l'urina, saggiandone la reazione, ed immediatamente si passava alla ricerca dell'acido salicilurico, procedendo presso a poco nel modo descritto da *Foderà* e *Corselli*; cioè:

cc. 5 d'urina, acidificata con tre gocce di HCl puro e concentrato, venivano ripetutamente agitati con altrettanto etere; separato questo completamente ed evaporato, sul residuo, mediante soluzione allungata di cloruro ferrico, si eseguiva nella nota maniera la ricerca: la comparsa della caratteristica colorazione violetta, propria dell'acido salicilico (che non si aveva mai nell'urina normale trattata nella stessa maniera) indicava la comparsa dell'acido salicilurico. Per brevità, nel riportare le esperienze, ho indicato col segno + il primo apparire d'una tinta violetta appena sicuramente apprezzabile, mentre col segno +! ho indicato la comparsa del fenomeno accentuato.

I soggetti di ricerca sono stati tre giovani studenti sani e robusti, che gentilmente si sono prestati allo scopo.

Quantunque *Foderà* e *Corselli* abbiano asserito che nell'uomo sano in riposo, la comparsa delle prime traccie d'acido salicilurico nelle orine si ha generalmente 70-80 minuti dopo la ingestione di 1 gr. di betolo, somministrato nella stessa maniera che io ho più sopra indicato, tuttavia, considerando che le opinioni degli autori sono discordi intorno allo intervallo di tempo necessario per la scissione del farmaco nell'organismo, così dopo avere con le mie indagini in vitro dimostrato che la morfina ed i derivati da me presi in esame non disturbano, almeno sensibilmente, la scissione stessa per opera del succo pancreatico, ho creduto conveniente, in un periodo preliminare di prova, di stabilire con ripetute osservazioni sui miei soggetti d'esperimento, sempre nelle medesime condizioni fisiologiche, l'intervallo di tempo decorrente dalla introduzione del betolo alla comparsa delle prime tracce dell'acido salicilurico nell'urina. In tal modo procedendo, io mi assicuravo della bontà del metodo e dell'attendibilità dei risultati delle esperienze successivamente intraprese, adoperando la morfina ed i suoi derivati. In realtà non mi sono pentito di questo modo di agire, poichè basta dare uno sguardo alle tavole che figurano più avanti e nelle quali ho raccolto i risultati delle mie esperienze, compresi quelli del periodo preliminare di prova, per convincersi che il metodo può ritenersi attendibile solo a patto di saggiare preventivamente, per ogni individuo da sottoporsi allo studio, il tempo decorrente dalla introduzione del betolo alla comparsa iniziale dell'acido salicilurico nell'urina. È facile vedere che anche in condizioni perfettamente fisiologiche, escluse influenze apprezzabili e l'uso di medicamenti, la lunghezza di questo intervallo di tempo varia, non solamente da individuo a individuo, ma ancora nel medesimo soggetto da prova a prova, rimanendo identiche, almeno per quanto è possibile apprezzare, tutte le circostanze sperimentali.

Infatti, mentre la media dei + del soggetto *A* è rappresentata da un intervallo di tempo equivalente a 52′, nel soggetto *B* la cifra raggiunge i 62′ e nel soggetto *C* appena i 32′. La media dei +! tocca i 65′ nel 1° (*A*), 77′ nel 2°, 38′ nel 3°. Ma anche nel medesimo individuo,

come ho accennato, si hanno, sempre in condizioni normali, variazioni notevoli : così nel soggetto *A* si vede oscillare il tempo necessario per la comparsa delle prime tracce d'acido salicilurico da un minimo di 35' ad un massimo di 85'; nel soggetto *B*, da un minimo di 30' ad un massimo di 110'; nel soggetto *C* da un minimo di 25' ad un massimo di 35'. Analogamente si comportano le cifre che si riferiscono alla comparsa di una intensa reazione violetta nel residuo d'evaporazione dell' estratto etereo orinoso: nel 1° caso da 40' a 110'; nel 2° da 40' a 130'; nel 3° da 30' a 45'.

Ma prima di lasciare la descrizione di quanto riguarda il periodo preliminare di prova, credo opportuno far notare per l'attendibilità dei risultati, ancora un'altra circostanza, la quale si riferisce alla durata della eliminazione dell'acido salicilurico con l'orina. Questa durata, di regola, è molto lunga anche in condizioni normali; infatti nel soggetto *B* si trovarono indubbiamente tracce di reazione violetta dopo 52 ore dalla somministrazione del salicilato di β naftolo: nel soggetto *C* dopo 30 ore, mentre in questo stesso soggetto, in altra ricerca, il risultato fu negativo dopo il medesimo intervallo di tempo, e così pure avvenne nel soggetto *A* praticando l'analisi 48 ore dopo la somministrazione del betolo. Questi fatti sono molto interessanti a conoscersi, inquantochè dimostrano la necessità d'eseguire esperienze successive sul medesimo individuo, con intervalli di tempo da una all'altra tali che venga esclusa la possibilità di errori troppo facili a comprendersi per abbisognare di spiegazioni. In ogni modo, il criterio più sicuro e più pratico e che io ho seguito, è quello di ricercare sempre, prima d'intraprendere una esperienza, se l'orina, trattata nel modo già descritto, dà col percloruro di ferro la nota reazione colorata.

A questo punto presento sotto forma di tavole i risultati delle mie osservazioni : queste, per riuscire attendibili, sono state per quanto si poteva numerose. Delle cifre ottenute ho preso sempre le medie, le quali figurano nelle tavole stesse ed hanno servito a disegnare le grafiche relative a ciascuno dei tre soggetti in esame.

Soggetto A. — *Periodo di prova.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)		*Osservazioni*
1	55 +	70 +!	
2	75 +	85 +!	
3	85 +	110 +!	
4	40 +	50 +!	
5	55 +	65 +!	
6	50 +	60 +!	
7	50 +	60 +!	
8	35 +	40 +!	
9	40 +	60 +!	
10	40 +	50 +!	Dopo 48 ore nessuna traccia di reazione.
	Medie		
	+ 52	+! 65	

Soggetto A. — *Periodo della morfina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)		Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	70 +	90 +!	0,01	La morfina fu presa 30′ prima del betolo.
2	60 +	80 +!	»	Idem.
3	130 +	140 +!	0,02	Idem.
4	60 +	80 +!	0,03	Idem.
5	80 +	90 +!	0,02	Idem.
6	30 +	50 +!	0,01	La morfina fu presa assieme al betolo.
7	35 +	40 +!	0,02	La morfina fu presa assieme al betolo; malessere generale; dopo 28 ore +.
8	40 +	50 +!	0,02	La morfina fu presa assieme al betolo; dopo 24 ore +!, dopo 30 ore e 30′ +, dopo 48 ore —.
	Medie			
	+ 68	+! 77		

Soggetto A. — *Periodo della codeina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	50 + 60 +!	0,03	La codeina fu presa 30′ prima del betolo.
2	40 + 50 +!	0,03	Idem.
3	50 + 60 +!	0,05	Idem.
4	35 + 40 +!	0,01	La codeina fu presa assieme al betolo.
5	40 + 60 +!	0,03	Idem.
	Medie		
	+ 48 +! 54		

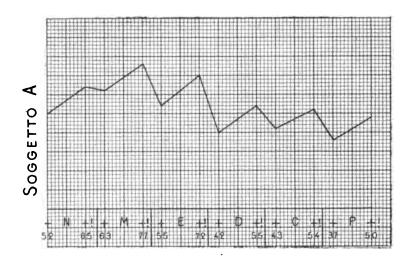
Soggetto A. — *Periodo della dionina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	40 + 50 +!	0,03	La dionina fu presa 30′ prima del betolo.
2	40 + 50 +!	0,03	Idem.
3	50 + 60 +!	0,03	Idem.
4	50 + 70 +!	0,03	Idem.
5	45 + 65 +!	0,03	Idem.
6	40 + 50 +!	0,01	La dionina fu presa assieme al betolo.
7	35 + 40 +!	0,03	Idem.
	Medie		
	+ 42 +! 55		

Soggetto A. — *Periodo dell' eroina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	40 + 60 +!	0,01	L' eroina fu presa 30′ prima del betolo; stanchezza, malessere generale; dopo 31 ore +?
2	50 + 70 +!	0,01	L' eroina fu presa 30′ prima del betolo; dopo 28 ore +, dopo 47 ore +.
3	70 + 90 +!	0,02	L' eroina fu presa 30′ prima del betolo; stanchezza, malessere generale; dopo 30 ore —.
4	50 + 90 +!	0,02	L'eroina fu presa 30′ prima del betolo; stordimento di capo, leggero malessere; dopo 24 ore +!
5	70 + 90 +!	0,01	Idem.
6	40 + 60 +!	0,005	L' eroina fu presa assieme al betolo.
7	70 + 80 +!	0,005	Idem.
8	70 + 90 +!	0,01	Idem.
9	35 + 40 +!	0,01	Idem.
10	35 + 40 +!	0,01	Idem.
11	50 + 60 +!	0,01	Idem.
12	50 + 60 +!	0,02	Idem.
13	90 + 110 +!	0,02	Idem.
	Medie		
	+ 55 +! 72		

Soggetto A. — *Periodo della peronina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	60 + 70 +!	0,02	La peronina fu presa 30′ prima del betolo.
2	40 + 50 +!	0,04	Idem.
3	40 + 50 +!	0,05	Idem.
4	30 + 50 +!	0,06	Idem.
5	30 + 60 +!	0,08	Idem.
6	45 + 55 +!	0,01	La peronina fu presa assieme al betolo.
7	30 + 40 +!	0,02	Idem.
8	35 + 40 +!	0,04	Idem.
9	30 + 35 +!	0,05	Idem.
	Medie: [illegible]		
	+ 37 +! 50		

Soggetto B. — *Periodo di prova.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)		*Osservazioni*
1	30 +	40 +!	
2	70 +	80 +!	
3	110 +	130 +!	
4	35 +	55 +!	Dopo 52 ore +.
5	75 +	85 +!	
6	45 +	70 +!	
7	75 +	85 +!	
	Medie		
	62 +	+! 77	

Soggetto B. — *Periodo della morfina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	100 + 120 +!	0,03	La morfina fu presa 30′ prima del betolo; sonnolenza, malessere e stitichezza.
2	15 + 60 +!	0,01	La morfina fu presa assieme al betolo.
3	100 + 120 +!	0,02	La morfina fu presa assieme al betolo; sonnolenza, malessere, stitichezza ostinata.
	Medie		Il soggetto prova così notevoli disturbi che si rifiuta di continuare le esperienze con la morfina.
	+ 71 +! 100		

Soggetto B. — *Periodo della codeina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	30 + 50 +!	0,05	La codeina fu presa 30′ prima del betolo.
2	60 + 80 +!	0,05	Idem.
3	25 + 30 +!	0,05	La codeina fu presa assieme al betolo.
	Medie		
	+ 38 +! 53		

Soggetto B. — *Periodo della dionina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	100 + 110 +!	0,03	La dionina fu presa 30′ prima del betolo; dopo 48 ore + !, dopo 56 ore +!.
2	60 + 70 +!	0,03	La dionina fu presa assieme al betolo.
	Medie		
	+ 80 +! 90		

Soggetto B. — *Periodo dell' eroina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	130 + 150 +!	0,01	L' eroina fu presa 30′ prima del betolo.
2	220 + 240 +!	0,02	L' eroina fu presa 30′ prima del betolo; stordimento, sonnolenza, stitichezza; dopo 55 ore +!
3	70 + 100 +!	0,01	L' eroina fu presa assieme al betolo.
4	90 + 100 +!	0,01	Idem.
5	50 + 70 +!	0,01	Idem.
	Medie		
	+ 112 +! 132		

Soggetto B. — *Periodo della peronina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)	Dose della sostanza in gr.	*Osservazioni*
1	70 + 90 +!	0,02	La peronina fu presa 30′ prima del betolo.
2	55 + 60 +!	0,02	La peronina fu presa assieme al betolo.
3	25 + 30 +!	0,04	Idem.
	Medie		
	+ 50 +! 60		

Siccome l'uso dei farmaci in esperimento determinò abbastanza gravi disturbi, non si poterono su questo soggetto moltiplicare le osservazioni.

Soggetto C. — *Periodo di prova.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)		Osservazioni
1	35 +	40 +!	
2	35 +	40 +!	
3	35 +	45 +!	Dopo 30 ore +!
4	25 +	30 +!	Dopo 30 ore —.
	Medie		
	+ 32	+! 38	

Soggetto C. — *Periodo della morfina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)		Dose della sostanza in gr.	Osservazioni
1	80 +	90 +!	0,02	La morfina fu presa 30′ prima del betolo.
2	60 +	70 +!	0,02	Idem.
3	80 +	90 +!	0,03	Idem.
4	40 +	50 +!	0,02	La morfina fu presa assieme al betolo; pesantezza allo stomaco, sonnolenza; dopo 30 ore +!, dopo 48 ore —.
	Medie			
	+ 65	+! 75		

Soggetto C. — *Periodo della codeina.*

Numero delle esperienze	Comparsa della reazione (tempo in minuti primi)		Dose della sostanza in gr.	Osservazioni
1	40 +	50 +!	0,05	La codeina fu presa 30′ prima del betolo.
2	30 +	40 +!	0,01	La codeina fu presa assieme al betolo.
	Medie			
	+ 35	+! 45		

Chi esamini, anche superficialmente, le cifre riferite nelle tavole dei risultati sperimentali e sopratutto dia uno sguardo alle grafiche rappresentanti in modo complessivo i fatti osservati, non ha certo bisogno di molte parole per illustrare le principali conclusioni che anche da queste mie ricerche preliminari si possono ricavare.

Innanzi tutto mi preme di mettere in rilievo la sorprendente concordanza dei risultati dell' esperimento considerato nelle sue linee generali; la qual cosa dimostra l' attendibilità del metodo, qualora non si trascurino tutte quelle cautele che ho più sopra descritto minutamente ed in ispecie quando si moltiplichino le osservazioni e si paragonino fra loro le medie equivalenti ad esse, senza per altro trascurare anche il rilievo dei dati uno per uno, limitandosi a trarre conclusioni poco dettagliate.

È un fatto ormai fuori di dubbio che *la morfina* farmacologicamente deve essere ascritta al gruppo degli agenti moderatori della funzione motoria dello stomaco. I risultati da me ottenuti sopra i tre soggetti di esperimento, concordano in modo perfetto su questo punto; solamente l' intensità del fenomeno varia di grado da caso a caso.

Sembra che l' effetto moderatore della morfina sulla funzione motoria gastrica, sia più evidente allorquando il farmaco venga somministrato prima del betolo.

Stabilito così nei tre soggetti d' esperienza, come termine di paragone, il modo di comportarsi del potere motorio dello stomaco di fronte alla morfina, passiamo a considerare i risultati sperimentali ottenuti coi singoli derivati di essa, da me presi in esame. A proposito di ciò, come ho fatto nel disegnare le grafiche, per maggiore chiarezza seguirò il criterio dell' analogia colla morfina dal punto di vista del potere moderatore sui movimenti gastrici, procedendo in scala discendente dal derivato più al derivato meno analogo alla morfina stessa. Certamente accanto alla morfina, fra i farmaci moderatori della motilità dello stomaco, merita di essere collocata l' *eroina*. Difatti noi vediamo come in tutti i soggetti d' esperimento, il farmaco determini un ritardo nella comparsa delle

prime tracce di acido salicilurico nelle orine dopo la somministrazione di *salicilato di β naftolo;* solamente, come abbiamo visto succedere per la morfina, varia entro limiti abbastanza ampi la cifra indicante il ritardo anzidetto. Per interpretare queste variazioni, come quelle analoghe riferite a proposito della morfina, io credo che si debba invocare la varia suscettibilità individuale. Realmente i soggetti *B* e *C* dimostrarono una speciale sensibilità di fronte alla morfina ed all'eroina, rimanendo pari tutte la condizioni sperimentali: insorgevano in seguito all'uso dei farmaci, molesti disturbi come ho accennato nelle tabelle.

Pare che l'azione moderatrice dell'eroina sul potere motorio dello stomaco, risulti più evidente quando l'introduzione del farmaco vien fatta qualche tempo prima di quella del mezzo indicatore.

Abbiamo veduto che l'eroina, in sostanza, rispetto alla funzione motoria gastrica esercita un'azione per natura identica a quella della morfina presa come tipo: in quanto al grado di detta azione, in due delle mie esperienze (soggetto *A* e soggetto *C*) si può dire che è minore per l'eroina; nel soggetto *B* l'eroina si è mostrata molto più energica della morfina nel diminuire l'attività motoria dello stomaco.

La durata di eliminazione dell'acido salicilurico non si mostra notevolmente influenzata dai due farmaci sopraccennati.

Subito dopo l'eroina, può trovar posto la *dionina*, la quale in due dei soggetti di esperimento (*B* e *C*) produsse un ritardo nella comparsa della caratteristica reazione nell'orina: il ritardo tuttavia è generalmente molto lieve in confronto di quello prodotto dalla morfina e dall'eroina, mentre nel soggetto *A*, in seguito all'uso della dionina, si ebbe un effetto opposto in misura discreta.

La *codeina* e la *peronina* poi, nella maggioranza dei casi, sembrano accelerare, abbastanza sensibilmente, la comparsa dell'acido salicilurico nella orina in seguito alla somministrazione del betolo. Solamente nel sogg. *C* entrambi questi farmaci produssero un ritardo, ancora più lieve di quello determinato dalla dionina.

Lasciando ora da parte ogni più sottile esame dei particolari relativi alle singole esperienze e fermandoci invece alle conclusioni più generali, risulta chiaro che di fronte all'attività motoria dello stomaco il comportamento dei derivati della morfina da me studiati, in paragone della sostanza madre, è essenzialmente diverso per i farmaci appartenenti al così detto *gruppo morfinico* e per quelli appartenenti al così detto *gruppo codeinico*. I primi (*morfina* e *diacetilmorfina*) esercitano assai più spiccato potere moderatore sull'attività motrice dello stomaco in confronto dei secondi (*etilmorfina*, *metilmorfina*, *benzilmorfina*). In altri termini, si rileva quasi una specie di accordo nella morfina e nell'eroina, fra le proprietà narcotizzanti caratteristiche del gruppo morfinico (proprietà che nella prima parte ho esaminato in rapporto con la formula di costituzione della morfina e dell'eroina) e le proprietà depressive sui movimenti gastrici che, come abbiamo veduto, appartengono al gruppo stesso.

Questi dati sperimentali possono evidentemente servire di guida al pratico nelle applicazioni terapeutiche dei derivati della morfina. Egli troverà nell'eroina un ottimo succedaneo di questa nella cura di malattie dello stomaco, in cui conviene moderare l'attività motoria esagerata dell'organo, mentre nella dionina, nella codeina e nella peronina avrà dei farmaci che, mentre riescono efficaci contro sintomi molesti concomitanti malattie dell'apparato respiratorio, non disturbano che poco o nulla la funzione meccanica gastrica.

Sento il dovere di ringraziare il chiarissimo Prof. *Coronedi*, il quale mi ha proposto il soggetto di questo studio e mi ha diretto nelle ricerche; ringrazio anche il Dott. *R. Luzzatto*, per le interessanti notizie che cortesemente mi fornì sull'argomento.

Sassari, luglio 1904.

Bibliografia.

(Nella compilazione di questo indice ho tenuto solo conto delle pubblicazioni più attinenti al tema da me studiato).

1. G. Coronedi, Appendice sui rimedi nuovi al Trattato di Terapeutica e Farmacologia di H. Soulier. (Dott. F. Vallardi, Milano, 1903).
2. I. Guareschi, Introduzione allo studio degli alcaloidi. (Unione tipografico-editrice, Torino, 1892).
3. S. Fränkel, Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischen Aufbau und Wirkung. (J. Springer, Berlin, 1901).
4. H. Becker, Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate. (Archives internationales de Pharmacodynamie ecc., Vol. XII, 1904).
5. E. Vahlen, Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung. (Archiv. für exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 50, 1903).
6. C. Baldi, Eroina e suo valore terapeutico. (Nel vol. pubblicato dai discepoli per il XXV anniversario cattedratico di P. Albertoni. Zamorani e Albertazzi, Bologna, 1901).
7. H. Nothnagel e M. J. Rossbach, Nuovi elementi di materia medica e terapia. Trad. di R. Santoliquido. (Jovene, Napoli, 1887).
8. F. Battelli, Influence des médicaments sur les mouvements de l'estomac. (Travaux de laboratoire de thérapeutique experimentale de l'Université de Genève. P. Dubois, Genève, 1896).
9. A. Hirsch, Zur Kenntniss der Wirkung des Morphins auf den Magen. (Centralbl. f. inn. Medic., 22).
10. F. A. Foderà e G. Corselli, Il betolo per la misura del potere eccitomotore dello stomaco. (Archivio di Farmacologia e Terapeutica, Vol. I, 1893).
11. Dei medesimi, I modificatori del potere di movimento dello stomaco. (Ivi, vol. II, 1894).
12. C. Binz, Lezioni di farmacologia sperimentale, ecc. Trad. di A. Solaro. (Jovene, Napoli, 1888).
13. G. Bufalini, Trattato pratico di Farmacoterapia. (Cammelli, Firenze, 1896).
14. P. Giacosa, Trattato di Materia medica. Seconda edizione. (Bocca, Torino, 1901).
15. Nothnagel, Ueber die Einwirkung des Morphins auf den Darm., (Archiv. f. pathol. Anat., 1882).
16. Pahl u. Berggrün, Arbeiten aus dem Institut f. allg. u. exp. Pathol. zu Wien, 1890.

17. JACOBY, Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntniss der Darmbewegungen ecc. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm, 1892).
18. NASSE, citato da JACOBY.
19. O. SCHMIEDEBERG, Grundriss der Pharmakologie in Bezug auf Arzneimittellehre und Toxikologie. (4 Auflage, C. W. Vogel. Leipzig, 1902).
20. G. CORONEDI, Intorno al modo di comportarsi del potere diastasico della saliva mista orale dell'uomo negli stati irritativi dello stomaco. (Bull. delle scienze med. di Bologna, Serie VII, Vol. I).
21. G. CORONEDI, Meccanismo d'azione dei clorati e bicromati alcalini usati in alcune malattie dello stomaco. (Rendiconto dei lavori eseguiti nel laboratorio di Materia Medica e Farmacologia sperimentale del R. Istituto di Studi superiori in Firenze nell'anno 1894–95; Archivio di Farmacologia e Terapeutica, 1895).
22. A. BONANNI, La scissione del salolo nell'organismo. (Ricerche eseguite nell'Istituto di Farmacologia sperimentale della R. Università di Roma nell'anno scolastico 1898–99, Vol. V).
23. G. DOTTO, Il potere eccito-motore dello stomaco nei pazzi. (Archivio di Farmacologia e Terapeutica, Vol. II, 1894).
24. S. LOVISETTI, Sulla misura del potere motorio dello stomaco per mezzo del betolo. (Archivio di Farmacologia e Terapeutica, Vol. II, 1894).
25. A BALDONI, Il comportamento in vitro e nell'organismo di alcuni eteri salicilici. (Archivio di Farmacologia sperimentale, ecc., Vol. I, Fasc. V e VI, 1902).
26. U. LOMBROSO, La iodipina quale indice della motilità dello stomaco. (Clinica medica Italiana, 1901).
27. A. BRINDA, Sull'azione respiratoria della morfina e di alcuni suoi succedanei. (Archives internationales de Pharmacodynamie, ecc., Vol. IX, 1901).
28. DRESER, Ueber der Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung. (Archiv. f. gesamt. Physiol., Bd. 72, 1898).
29. LEO, Ueber den therapeutischen Werth des Heroins. (Deutsche medic. Woch., 1899).
30. Sull'eroina. (La Riforma medica, vol. III, 1899).
31. HOLSTI, Azione della morfina sul succo gastrico. (Dallo Zeitsch. für klin. Med., Bd. 49, 1903).
32. J. P. PAWLOW, Le travail des glandes digestives. Trad. franç. par V. Pachon et J. Sabrazès. (Masson, Paris, 1901).
33. DUCCESCHI, Una cagione di errore per la ricerca dell'acido salicilico nell'urina e nei tessuti. (VI Congresso intern. dei Fisiologi, 30 agosto-3 settembre, Bruxelles, 1904). — Per quanto non presenti interesse essenziale per il mio studio, cito anche questo lavoro, di cui ho avuto notizia solo quando la presente nota era in corso di stampa.

[Dall'Istituto di Patologia Generale del R. Istituto superiore di Firenze diretto dal Prof. A. Lustig].

SULLA FUNZIONE DELLA IPOFISI.

Ricerche sperimentali.

(Con due tavole).

Dott. GUIDO GUERRINI, Assistente.

I.— Brevi appunti, storico-critici, sulla funzione, sulla struttura, e sull'embriogenesi dell'ipofisi.

Forse poche parti dell'organismo hanno, come la ipofisi, una storia di ricerche così vasta e così varia. Forse già soltanto un esame critico, sistematico, di essa potrebbe essere interessante. Ma se io lo facessi, uscirei troppo lontano dal preciso compito che mi sono proposto.

E mi limiterò ad un cenno breve.

Da *Galeno* sino a *Vesalio*, l'ipofisi fu considerata, concordemente, come un organo emuntore del cervello; ed il nome di *glans pituitam excipiens*, onde, appunto, la chiamò *Vesalio*, specifica di per sè la funzione che le si attribuiva.

Gli anatomici del secolo decimosettimo ebbero opinioni meno concordi. Il *Piccolomini* non le attribuì che la funzione, quasi meccanica, di impedire che gli spiriti vitali uscissero fuori dall'infundibulo: lo *Spigelio* continuò a crederla la matrice della pituita e il *Diemerbroeck* la preconizzò la fattrice di un particolare secreto destinato, poi, a raccogliersi entro il cavo del terzo ventricolo. Contro essi: il *Willis*, il *Palfino*, il *Vieussens*, con una intuizione fortuita, certo, ma suggestiva e geniale, sostennero che l'ipofisi elaborava un secreto destinato a raccogliersi, invece, nel torrente circolatorio. Ed il *Vieussens* andò, anzi, tant'oltre nella acutezza delle sue vedute da sostenere: *aquosum vero istum la-*

ticen (il secreto dell'ipofisi) *cum in venas ex naturae legibus refundatur, merum excrementum esse censendum....... quapropter illum venoso sanguini admisceri putamus ut vis internorum fermentationibus illius principiorum per ipsum quemadmodum per lympham a reliquis corporis glandulis suppeditatam adventitium veluti per fermentum refocilletur.*

Ma di quanto gli osservatori del secolo decimosettimo si erano avvicinati alla effettiva interpretazione della funzione ipofisaria, di altrettanto, se non di più, se ne allontanarono gli osservatori del secolo decimottavo. Così l'organo fu ritenuto, ad esempio, dal *Monro* e dal *Boerhaave* come un *ganglio di natura linfatica* e dal *Lieutaud*, e da molti altri, come un *ganglio di natura nervosa*. E non dico di molte ipotesi, o bizzarre o aprioristiche, come questa del *Littre*: che l'ipofisi *fait elle aussi des filtrations par elle même et separe du sang une liqueur blanche fort subtile et aparemment fort spiriteuse*, per il che *l'Auteur de la Nature a placé la glande pituitaire dans un bain marie de sang pratiqué d'une manière merveilleuse*, per cui *la lymphe des ventricules reçue dans la glande pituitaire est toujours entretenue dans une chaleur et une fluidité convenables.*

Per tutta la prima metà del secolo decimonono, l'idea che ebbe maggior numero di seguaci, o consenzienti, fu che l'organo ipofisario fosse un *organo nervoso*. E lo dissero, fra gli altri: il *Bock*, il *Gall*. l'*Hirzel*, il *Tiedemann*, il *Carus*, il *Breschet*, il *Burdach*, il *Bazin*, il *Bourgery*, il *Luschka*. Soltanto il *Meckel* continuò a credere ad un *organo secernente*, con via di scarico nel terzo ventricolo, ed il *Magendie*, posteriormente, ad un *organo di natura linfatica*.

Ma, ripeto, i più ritennero che l'ipofisi fosse un *ganglio nervoso*.

Ora, invece, di questi giorni, sarebbe arduo voler dire l'opinione prevalente. Morfologia e fisiologia, osservazione ed esperimento, hanno raccolto una sì gran copia di conoscenze in contraddizione, che oggimai sulla ipofisi, dalla funzione alla struttura e da questa alla embriogenesi, non c'è più nulla che non sia in dibattito.

Per la FUNZIONE, ricorderò in breve: che il *Ligeois* ritenne l'organo di natura ematopoietica; il *Gatta* un organo indispensabile; il *Wolff* un organo ematolitico; l'*Ecker* e l'*Haller* una ghiandola vascolare sanguigna; l'*Oliver* e lo *Schäfer* e il *von Cyon* un regolatore della pressione sanguigna; il *Rogowitsch*, il *Pisenti* e il *Viola*, lo *Schönemann*, il *de Coulon*, il *Collina*, l'*Andriezen*, il *Mairet* e il *Bosc*, il *Caselli*, il *Vassale* e il *Sacchi* un organo produttore di un secreto particolare che per il *Rogowitsch* sarebbe stato protettivo per il sistema nervoso, per il *Pisenti* e per il *Viola*, necessario per il sangue, per lo *Schönemann*, il *de Coulon*, il *Collina*, il *Mairet* e il *Bosc*, ad azione prevalente sul trofismo del sistema nervoso, per il *Caselli*, il *Vassale* e il *Sacchi*, necessario, anzi, indispensabile, per la biochimica dell'organismo. E non dico delle ipotesi che legherebbero come causa ed effetto ipofisi ed acromegalia.

Contro tutta questa messe di vedute positive, stanno, invece, negative, le vedute del *Rath*, del *Wiedersheim*, del *Corning* e, recentemente, del *Lo Monaco* e del *Van Rynberck* e del *Friedmann* e del *Maas* per le quali l'ipofisi non sarebbe che un organo inutile, quasi un organo ancestrale, involuto o atrofizzato.

Io non posso, come ho detto, dilungarmi in una critica delle singole ricerche. Tornerò più innanzi sulle esperienze dell'*Oliver* e dello *Schäfer*, del *Von Cyon* e del *Mairet* e del *Bosc*. Per ora, dirò soltanto che nel campo della prova non esistono che ricerche condotte a questo fine: osservare se è compatibile con la vita dell'animale l'asportazione, si intende completa, dell'organo ipofisario.

Il *Lo Monaco* e il *Van Rynberck*, il *Friedmann* ed il *Maas* conclusero che l'ipofisectomia è compatibile con la vita: il *Vassale* ed il *Sacchi*, il *Gatta*, il *Caselli*, conclusero che no. Ai primi parve dar ragione l'osservazione anatomica del *Boyce* e del *Beadles* su cadaveri in cui non era alcun segno di ipofisi. Ma a spiegazione di resultati in contraddizione così profonda, non fu possibile invocare altro che imperfezioni od errori di tecnica.

In questo campo, non voglio entrare. Ma, tuttavia, dirò che a me pare che, vero l'uno o vero l'altro dei resultati contradditori, poco, o punto, se ne avvantaggino le conoscenze sulla ipofisi

Dato il fatto che la vita sia possibile anche senza un certo organo, non mi pare che ciò significhi che quell'organo sia inutile. Dato il fatto che senza un certo organo, invece, la vita non sia possibile, ciò significa, certamente, che quell'organo è indispensabile, ma non dice nulla di più sulla incognita della sua funzione. Bene inteso, se non intervengono fatti o sintomi particolari.

Della STRUTTURA dirò, pure, in breve.

Le osservazioni degli antichi anatomici sono curiose, ma non le riporto. Basti dire che esse descrissero intricate combinazioni di vescicole e di canali e qualcuna, più fantasiosa, un sistema di fibre carnee. Solamente, mi par notevole che il *Santorini*, il *Vinslow*, *il Boerhaave*, il *Morgagni*, il *Willis*, il *Vieussens*, il *Soemmering*, ritennero l'organo constituito di due parti fondamentali: l'una (*anterior*), come cita il *Morgagni* dal *Brunner: rubicunda, compactior et duriuscula;* l'altra (*posterior*) *albicans, pulposa et mollicella.*

Lascio pure le descrizioni dello *Chaussier*, del *Tiedemann*, del *Vogel* e degli anatomici contemporanei e cito le prime a valere la critica le osservazioni del *Luschka*, del *Langen*, dell'*Henle*, del *Peremeschko*, del *Müller*. Da queste, incomincia una serie di ricerche e di osservazioni ove la tecnica sempre più migliorata ha permesso: o di vedere, via via, qualche cosa di nuovo o di interpretare in miglior modo, o altrimenti, qualche cosa di già visto da prima.

In tanta copia di conclusioni, naturalmente ce n'è che concordano

e ce n'è che si contraddicono. Non riporto le controversie. Ora dico semplicemente, le nozioni più generali, riferendomi solamente ai vertebrati superiori.

Nell'ipofisi si differenziano, anatomicamente, due lobi, con rapporti topografici un po' diversi nei diversi animali, ma che si possono considerare, come già dal *Santorini*, l'uno anteriore e l'altro posteriore.

Questo (*glans pituitaria posterior* degli antichi anatomici; *lobulo dell'infundibulo*; *ipofisi propriamente detta* secondo il *Caselli*, ecc.), ritenuto già dal *Virchow* per un *filum terminale anterius*, è considerato ora, dai più, come fatto di tessuto nervoso; benchè non manchino controversie su talune particolarità. Per cui rimando alle ricerche del *Ramon y Cajal*, del *Berkley*, del *Kölliker*, del *Caselli*, del *Gemelli*, del *Launois* e del *Mulon*.

L'altro lobo, l'anteriore, (*glans pituitaria anterior* degli antichi anatomici; *ghiandola pituitaria propriamente detta* del *Meyer*; *preipofisi* del *Caselli*, ecc.) ha una struttura assai più complicata. Per la quale, bisogna distinguere due ordini di conoscenze; conoscenze che si riferiscono all'anatomia microscopica dell'organo nel complesso e conoscenze che si riferiscono all'istologia di alcuni suoi elementi. Per le prime, quasi ogni trattato di anatomia ha notizie sufficienti, che si possono, brevemente, riassumere così: una trama fondamentale di una capsula periferica e di propaggini centripete che si diramano e anastomizzano sino, quasi, a formare una rete; un parenchima cellulare di elementi raccolti in acini appoggiati sulla trama di sostegno sopra detta, sulla quale, anche, decorrono i vasi e i nervi proprii dell'organo.

Intercedono tra gli acini, piccoli spazi particolari, entro i quali si raccoglie una così detta sostanza colloide, considerata come il prodotto funzionale dell'ipofisi e destinata ad eliminarsi per la via dei vasi sanguigni.

Ma di questa dirò più innanzi.

Ora, dico di una questione di interesse più generale: sulla presunta duplicità di struttura del lobo anteriore.

È noto, infatti, come i più degli autori abbiano ammesso, e talora descritto, due porzioni differenti del lobo, con rapporti topografici un po' diversi nei diversi animali, ma, in generale, disposte così: l'una, anteriore, di maggiore entità; l'altra, posteriore, di grandezza minore; questa, addossata anteriormente su quella e limitata posteriormente dalla compagine del lobo posteriore.

Alcuni, anche, differenziarono con due nomi particolari le due diverse porzioni del lobo. E la prima fu chiamata, ad esempio, *Korksicht* dal *Peremeschko*; *Epithelkorper* dal *Lothringer*; *Marcksicht* dal *Rogowitsch*; l'altra: *Mantelsicht* dal *Peremeschko* e dal *Lothringer*, *Epithelsaum* dal *Lothringer*.

Tra le due porzioni fu pure ammessa l'esistenza di una fessura; e

qualcuno interpretò, in fine, questa essenziale duplicità di struttura come la prova di una duplicità essenzialmente embriogenetica (dall'endoderma e dall'ectoderma). E tra diverse, cito ad esempio, le opinioni del *Pisenti.*

Ma ricerche recenti del *Rossi* come hanno concluso per la inesistenza della fessura, cui sopra ho accennato, hanno concluso che pur non esista una doppia struttura del lobo anteriore; chè la così detta *Korksicht* del *Peremeschko*, *Epithelkorper* del *Lothringer*, *Marcksicht* del *Rogowitsch*, constituirebbe, da sola, tutta la massa del lobo anteriore e la così detta *Mantelsicht* del *Peremeschko* e del *Rogowitsch* o *Epithelsaum* del *Lothringer* apparterrebbe, topograficamente, al così detto lobo nervoso ed avrebbe significato di formazione individualizzata corrispondente, per omologia, alla *ghiandola infundibulare* dei pesci.

Le conoscenze che ho detto sopra riguardare la istologia, si riferiscono alle cellule raggruppate dentro agli acini. Ed è un punto capitale, come quello in cui si impernia tutto quanto può risolvere il problema della funzione. Le ricerche, però, son molte, onde, spesso le conclusioni in notevole disaccordo, ed io non posso dilungarmi in una critica di esse.

Dirò solo, molto in breve, qualche singolo resultato, premettendo, per incidenza, una semplice osservazione: le ricerche sull'argomento sono, in fondo, di due specie. Una prima, la più vasta, ove la tecnica fu la solita comune, inadatta o insufficiente a ricerche delicate ed un'altra, la più scarsa, ove la tecnica, perfezionata, fu opportuna, conveniente e direi quasi: specifica.

Ma contro ogni logico presupposto, le ricerche della prima specie non son tutte le più vecchie e le ricerche della seconda non son tutte le più recenti. Le une e le altre progrediscono in costante alternativa di progresso e di regresso.

Primo, il *Flesch*, usando l'alcool, l'acido osmico, la miscela del *Müller* e colorando con eosina, carmino d'indaco, ematossilina, stabilì nel parenchima dell'ipofisi due diversi tipi di cellule. Uno, di cellule granulose, facilmente colorabili, cui diede il nome di *cromatofile;* uno di cellule assai più piccole a contorno spesso incerto, meno facili per il colore, cui diede il nome di *cromatofobe.*

Il *Dostoiewski*, fissando in alcool e in bicromato, e colorando con eosina, ematossilina, acido osmico, distinse, pure, due tipi di cellule: l'uno di cellule granulose che si coloravano con l'eosina ed imbrunivano con l'acido osmico; l'altro di cellule assai più piccole, omogenee nel protoplasma, refrattarie per l'eosina e soltanto un po' ingiallite dall'azione dell'acido osmico.

Il *Lothringer* usando per colore: carmino boracico, picrico e neutro, carmino d'indaco, eosina, ematossilina secondo le formule dell'*Heidenhein* e del *Fleisch*, vide anch'egli, due tipi di cellule: *cromatofobe* e *croma-*

tofile ed in queste, spesso, vacuoli e gli stessi metacromismi che succedono nelle emazie.

Il *Rogowitsch*, usando per lo studio: ora il liquido del *Müller*, ora il liquido del *Flemming*, colorando nel primo caso con ematossilina, eosina, picrocarmino, miscela del *Merckel;* nel secondo, con saffranina; eseguendo sezioni a fresco con microtomo congelatore e trattandole, poi, con acidi, basi, iodio, convenne, in massima, per la esistenza di elementi *cromatofili* ed elementi *cromatofobi.* Ed a questi diede il nome, in un primo lavoro, di *Mutterzellen*, in un successivo, di *Hauptzellen* per distinguerli da elementi chiamati già *Mutterzellen* dal *Luschka* e che sarebbero, per l'A., veramente, tutt'altra cosa. Ma oltre alle cellule *cromatofile* e alle cellule *principali* (*Hauptzellen*), il *Rogowitsch* descrisse, pure, una terza particolarità, cui diede il nome di *Kernhaufen* e che sarebbe costituita da un accumulo di molti nuclei con pochissimo protoplasma, quasi come notò il *Lawaschew* nel parenchima pancreatico.

Altrettanto vide lo *Stieda.* Ma considerò i *Kernhaufen* come accumuli di *Hauptzellen.*

Il *Saint Remy* impiegando: saffranina anilinata ed il metodo dell'*Altmann* ebbe ottimi resultati. E descrisse, col primo metodo: nelle cellule *cromatofile*, molti granuli uniformi che ritengono il colore come fa la cromatina; col secondo, gli stessi granuli, ma in un modo più evidente, nelle cellule *cromatofile* ed in quelle *cromatofobe*, tra le quali non sarebbe che differenza di quantità. Però l'A. fa delle cellule costitutive della ipofisi un sol tipo elementare e dei granuli delle cellule l'esponente morfologico di una loro attività.

Lascio a parte le ricerche dello *Schönemann*, ove tutto si riduce a distinguere le cellule in *eosinofile* ed in *cianofile* ed a distinguere un *kernreiche Protoplasma*, o sia cellule con nucleo tondo, protoplasma cromatofobo, contorno irregolare.

E credo, invece, molto importanti le ricerche fatte dal *Benda* con una tecnica eclettica e fine: bleu di toluidina, miscela triacida dell' *Ehrlich*, alizarina ferrica dell' A., miscela *Biondi-Heidenhein*, metodo del *Michaelis*, ecc.

Riassumo le conclusioni:

Le così dette cellule *cromatofile*, nel senso del *Flesch*, sono zeppe di granulazioni acidofile; le così dette cellule *cianofile* del *Lothringer* e dello *Schönemann*, sono zeppe di granulazioni anfofile o, talora, debolmente basofile, le *Hauptzellen* del *Rogowitsch* sono cellule contenenti esse pure qualche granulo acidofilo; i *Kernhaufen* del *Rogowitsch*, sono accumuli di cellule con nucleo a vescicola e protoplasma disseminato di granuli anfofili, più o meno abbondanti.

L'A. distingue tre tipi di cellule: *a*) cellule *cromatofile*, con pochi granuli acidofili; *b*) cellule *cromatofile*, con molti granuli acidofili; *c*) cellule *cromatofobe*, con pochi granuli acidofili e con granuli anfofili in copia.

Ma i tre tipi così distinti non sarebbero che i tre momenti di un periodo funzionale che incomincierebbe nel tipo *a*), cesserebbe nel tipo *c*) ed avrebbe il suo massimo estremo nelle cellule del tipo *b*).

Il *Comte* riprese lo studio col sublimato, la formalina, l'ematossilina, l'eosina, il carmino del *Mayet*. Ma non fece che distinguere le cellule in *cromatofile* e *cromatofobe* e suddistinguere le *cromatofile* in: *cianofile* ed in *eosinofile*.

Ugualmente per le ricerche del *Thom*, che vide, anche egli, cellule *cromatofile* e *cromatofobe;* distinse le *Hauptzellen* del *Rogowitsch* in *debolmente eosinofile*, *debolmente cianofile* e *cromatofobe* in modo assoluto, e interpretò i *Kernhaufen* come accumuli di cellule *cromatofile*.

L'*Erdheim* descrisse nell'organo i così detti granuli del *Langendorff* che apparirebbero già sul principio della vita postfetale e sarebbero in massima copia nell'età della vecchiaia. Le cellule *cianofile* ne conterrebbero pochi, ma grossi; le *eosinofile*, invece, in gran numero e fini.

Il *Gemelli*, studiò l'ipofisi prima con le solite colorazioni e poi con i metodi dell'*Heidenhein*, dell'*Ehrlich*, del *Biondi*, del *Weigert*, del *Nissl*, del *Galeotti*, del *Benda*. Il resultato delle ricerche fu che il protoplasma delle cellule *cromatofile* abbia molte rassomiglianze col protoplasma delle emazie; che la così detta *Mantelsicht* del *Lothringer* sia constituita di glioepitelio e la *Marcksicht* sia di cellule *cromatofobe* e *cromatofile*, distinte, queste, ulteriormente, in *cianofile*, in *acidofile* e in elementi di transizione; che nelle cellule ipofisarie sia lo stesso preciso reticolo che già videro il *Negri* e il *Pensa* in parenchimi ghiandolari.

In fine, il *Launois*, sulla base del comportamento all'eosina, all'emateina, all'ematossilina ferrica, distinse nell'organo tre tipi di cellule: *eosinofile*, *cianofile*, *siderofile*. Le prime, costantemente sprovvedute di granuli; le seconde, distinte in granulose e in senza granuli; le altre caratterizzate da granuli protoplasmatici colorati elettivamente per azione dell'ematossilina. Di queste (*siderofile*) l'A. fece tre specie, distinguendole a vicenda per la quantità dei granuli e la forma nucleare.

Per l'EMBRIOGENESI riassumere le conoscenze in una sintesi che sia breve, è cosa impossibile. E chiunque sappia un po' degli studi embriologici saprà, certo, la copia enorme di lavori sull'argomento; le vedute più disparate; la frequenza con la quale gli autori modificarono, o contraddissero, le opinioni loro medesime. Tra i molti casi, cito quelli: del *Rathke*, che prima, descrisse; poi, negò; poi, riammise la formazione che ebbe il nome da lui; del *Reichert*, che disse l'origine della ipofisi prima, dall'estremità della corda dorsale; poi, dalla piamadre; poi, da una gemmazione in rapporto con la sella turcica; del *von Kupffer*, che prima, ritenne una genesi dirò ectodermica pura; poi, una genesi endo-ectodermica; del *Valenti* che, prima, escluse ogni partecipazione dell'ectoderma; poi, in parte, si ricredette per una genesi endo-ectodermica. E

così potrei continuare. Ma preferisco, piuttosto citare quasi a titolo di bibliografia qualcheduno dei molti lavori che ho consultato sull'argomento.

A prescindere dalle vecchie opinioni, come sarebbero quelle del *Baer*, seguite, poi, anche dopo molti anni dall'*Huscke* e dallo *Schmidt* sulla genesi embriologica dalle vescicole cerebrali, si può dire che le conoscenze incominciano a prender forma con le prime ricerche del *Rathke;* e che da queste sino alle note del *Mihalkowichs* e del *Goette*, le vedute più disparate abbiano avuto ciascuna il suo campo. L'opinione che, in ogni modo, prevalse, fu per l'origine dall'endoderma. Per cui si veggano i lavori del *Bidder*, del *Reichert*, del *Reissner*, dell'*His*, del *Miklucko Maclay*, del *Dursy*, del *Müller*.

Con le ricerche del *Mihalkowichs* e del *Goette* le opinioni cambiarono affatto. E la genesi dell'ipofisi fu descritta esclusivamente in rapporto con l'ectoderma. Però si veggano anche i lavori del *Seessel*, del *Balfour*, del *Todaro*, del *Froriep*, del *Dohrn*, del *Kraushaar*, del *Johnson*, del *Rabl Ruckhard*, dello *Scott*, dell'*Orr*, del *Minot*, dell'*Emery*, del *Lundborg*; non che quelli dello *Stieda*, del *Iaegerskiöld*, del *Julin*, del *Leche*, del *Goromowitsch*, del *Retzius*, del *Gaupp*.

Le ricerche del *von Kupffer*, del *Valenti*, del *Collina*, dell'*Orru*, parvero dar favore, di nuovo, alla vecchia idea di una compartecipazione dell'endoderma. Ma il *Saint Remy*, il *Chiarugi*, l'*Haller*, il *Salzer*, il *Reighard*, il *Rossi*, il *Guerri* contraddissero, con ragionamenti e con fatti e, taluno, con una critica dirò anche un po' vivace.

II. — Metodica delle ricerche. Contributo all'anatomia microscopica ed alla istologia dell'ipofisi normale.

Nei due rami della biologia, la fisiologia e la morfologia, fu studiato, dunque, separatamente, l'organo e la sua funzione. Concludendone la prima, che l'organo è indispensabile per la vita dell'animale; l'altra, che le cellulé del parenchima ipofisario hanno caratteri bene evidenti di elementi secretori. Ma non di più; nè di più potevano dare le ricerche limitate in un campo troppo ristretto.

Io, pertanto, riproponendomi il problema della funzione, ho intrapreso due vie diverse; cioè: il reperto morfologico e la prova sperimentale. Per questa facile considerazione: le cellule del parenchima ipofisario (lobo anteriore; non entro, per ora nella questione della unità o duplicità di struttura) hanno caratteri istologici di elementi di secrezione, e sta bene;

questo è stato messo in rapporto con la formazione di una così detta sostanza colloide, ma ciò poco importa; la chiave della questione era dunque: a) *nello stabilire il tipo istologico della cellula secernente normale,* b) *nello stabilire la struttura istologica della cellula nei vari momenti della secrezione,* c) *nell' influire su di questa per azione di vari stimoli applicati con particolari criteri.*

* * *

Ho eseguito le mie osservazioni prima di tutto su animali adulti. Estendendole al bove, al vitello, all'agnello, al gatto, al ratto, al topo; ma approfondendole, particolarmente, nel cane, nel coniglio, nella cavia, nel piccione, che furono, specialmente, i miei soggetti di esperimento. Uccisi animali maschi ed animali femmine.

Studiai per ogni animale, quasi in via preliminare, l'anatomia microscopica e, poi, la istologia.

Non insisto a descrivere la tecnica che impiegai. Usai metodi noti e le modificazioni che vi portai furono suggerite, esclusivamente, da convenienze particolari.

Così ad esempio, preferii al metodo del *van Gieson* la modificazione dell'*Hansen;* al metodo dell' *Unna*, per le fibre elastiche, la modificazione del *Livini* e sostituii, talvolta, nel metodo del *Galeotti*, la fucsina acida con l'eosina.

Eseguii le mie ricerche su gruppi di animali di diversa provenienza e sempre dopo un certo tempo di degenza in osservazione.

Specificando meglio, dirò che ho studiato l'ipofisi di: 2 bovi, 4 vitelli, 2 agnelli, 4 gatti, 6 ratti bianchi, 6 topi bianchi, 4 cani, 6 conigli, 6 cavie, 4 piccioni.

Nei bovi, nei vitelli e negli agnelli, l'organo fu estratto subito dopo la macellazione; da animali sani, come da riconoscimento dell'Ufficiale Sanitario. Degli altri animali, feci sempre, sistematicamente, l'esame necroscopico e, qualche volta, per controllo dei metodi tecnici o per qualche altra ragione, anche l'esame microscopico di altri organi oltre l'ipofisi. Animali che non parvero sani (ad esempio: due conigli sospetti coccidiotici) furono eliminati dalle serie delle esperienze.

Dei 4 gatti, 2 erano maschi e 2 femmine; dei 6 ratti, 4 erano ma-

schi e 2 femmine; dei 6 topi, 3 erano maschi e 3 femmine; dei 4 cani, 2 erano maschi (*levrette* e barbone, bastardi) e 2 erano femmine (*terrier* e *briquet*, bastardi); dei 6 conigli, 3 erano maschi e 3 femmine; delle 6 cavie, 4 erano maschi e 2 femmine; dei 4 piccioni, 2 erano maschi e 2 femmine.

Riassumo le conclusioni, avvertendo che prendo per base la topografia, più recente, del *Rossi*.

Anatomia microscopica. — Confermo che l'ipofisi comprende nei mammiferi due lobi fondamentali con rapporti vicendevoli un po' diversi nei diversi animali, ma, sempre: l'uno anteriore e l'altro posteriore. Confermo nel lobo anteriore: uno stroma di sostegno e un parenchima cellulare. La trama di sostegno risulta di una capsula di fibrille connettive con cellule interposte e qualche fibrilla elastica, e di propaggini centripete con spesso, nella base, un piccolo vasellino e irradiate e anastomizzate per tenui diramazioni, constituite di connettivo sprovvisto di fibre elastiche. Sulla trama decorrono, poi, il sistema nervoso e il vascolare dell'organo, per i quali nulla ho da aggiungere alle descrizioni già fatte da altri. Dirò, soltanto, che ho visto anch'io un sistema circolatorio molto bene individualizzato, una rete principale, periferica, sottocapsulare e capillari tra acino ed acino in qualche punto come ectasici in seni.

Non ho visto, in questo lobo, la esistenza di una cavità, almeno intesa nel senso dell'*Haller*. Confermo, invece, la esistenza di piccoli seni interacinali ove si accumula in varia copia la così detta sostanza colloide; come confermo, nel parenchima, le molte cellule polimorfe, ammassate sullo stroma e la facile apparenza di elementi *cromatofili, cromatofobi, cianofili, eosinofili*; di protoplasmi omogenei e granulosi e di nuclei vari di forma, vari di sede e in abbondanza di cromatina.

Il lobo posteriore (seguo, ripeto, la topografia del *Rossi*) è parso anche a me separato, effettivamente, dall'anteriore, per un sottile sepimento di connettivo che non presenta particolarità nuove. Credo, anch'io, che la fessura descritta dai più come propria del lobo sia piuttosto da ritenere un artificio della tecnica. E concordo nell'esistenza di due diverse porzioni del lobo. Una, posteriore, il così detto lobo nervoso della quale, non mi interessa; una anteriore con struttura di ghiandola o, meglio, di acini ghiandolari, separati e indipendenti, rivestiti di cellule cubiche e contenenti nel centro del lume accumuli o traccie di una sostanza, che reagisce cromaticamente come la così detta sostanza colloide.

La struttura di questa porzione ricorda quella della tiroide.

Istologia. — Le cellule parenchimali del lobo anteriore differiscono da quelle della porzione ghiandolare del lobo posteriore, e viceversa,

per alcune particolarità di morfologia generale; ma le une e le altre si rassomigliano per il carattere similare di elementi di secrezione.

Usando come tecnica la saffranina anilinata, il metodo dell' *Heidenhein* o il metodo dell'*Altmann*, il metodo del *Benda* (alizarina ferrica) ecc. il fatto si manifesta con la presenza di molti granuli nel nucleo e nel protoplasma. Il che concorda con quello che videro il *Saint-Remy*, il *Launois* e il *Mulon* e intravvidero i ricercatori più antichi quando descrissero nelle cellule protoplasmi granulosi. E che i granuli siano, invero, un prodotto di secrezione non c'è modo per dubitare. Io non posso, per esser breve, accennare neppure ad un minimo di quel che fu detto sul valore del granulo e sul significato funzionale di esso; rimando, per questo, ad un ottimo lavoro, storico e critico, del *Colombo;* ma ripeto che il significato dei granuli, nel mio caso, è molto chiaro.

Usando la miscela triacida dell' *Ehrlich*, il metodo *Biondi-Heidenhein*, il metodo del *Michaelis* ecc., insieme con i granuli si vedono, od intravvedono, altre figurazioni che non sono granulari e non si colorano col colore dei granuli. Il *Benda*, usando, appunto, il metodo del *Michaelis*, le descrisse particolarmente nelle cellule *cromatofobe* del *Flesch* e le paragonò alle zolle cromatofile del *Nissl* delle cellule nervose od ai *Flecken* delle plasmacellule.

Il metodo del *Galeotti* che è, indubbiamente, il più facile ed il più semplice, risolve la questione. Perchè rivela nel protoplasma di tutte le cellule ipofisarie due tipi di secrezione, che decorrono di pari grado, ma indipendenti l'una dall'altra. Come fu descritto nella tiroide.

Un tipo di secrezione è, nettamente, a granuli, che si colorano con la fucsina acida; l'altro è a plasmosomi che si colorano col verde di metile.

I granuli rossi, corrispondono a quelli: *fucsinofili* del *Saint-Remy*, *siderofili* del *Launois* e del *Mulon*, *alizarinofili* del *Benda* ed a quelli che si colorano in rosso con la triacida dell' *Erhlich*, la miscela del *Biondi*, la miscela del *Michaelis* ecc.

I plasmosomi verdi corrispondono, ho detto, alle figurazioni già descritte dal *Benda* come simili alle zolle del *Nissl* delle cellule nervose od ai *Flecken* delle plasmacellule, e si colorano in verde-rosso con la triacida dell' *Ehrlich*, in bleu-rosso con la miscela del *Michaelis*. Probabilmente ad essi appartengono anche i così detti granuli anfofili del *Benda*.

Il quadro morfologico, onde si esplica la secrezione nei due tipi su notati, è il solito caratteristico: una elaborazione endonucleare ed un accumulo nel protoplasma, seguendo un ciclo ove diverse apparenze corrispondono a diversi momenti.

Per dare un certo sistema alla ricerca, si potrebbero distinguere, prescindendo dalle forme intermedie, tre principali momenti nel quadro morfologico della cellula.

Ossia :

a) *cellule piccole, con nucleo ricco e protoplasma povero di secrezione. I pochi elementi che vi si trovano sono tutti vicini al nucleo;*

b) *cellule grosse, con nucleo e protoplasma abbondanti di secrezione*

c) *cellule medie, con nucleo privo e protoplasma povero di secrezione.*

Le tre apparenze corrisponderebbero, schematicamente, ciascuna per sè: all'inizio, al punto massimo ed al termine di una funzione che si svolge dentro cellule essenzialmente similari. Onde cadono le vecchie idee che distinguevano nella ipofisi diverse specie di elementi a seconda dell'apparenza.

Per me, le cellule *cromatofile* del *Flesch*, del *Lothringer*, del *Comte*, del *Thom* non sono, in fondo, che elementi in attiva funzionalità. Le cellule *cromatofobe* del *Flesch*, del *Lothringer*, del *Comte*, del *Thom;* le cellule *principali* (*Hauptzellen*) od i *Kernhaufen* del *Rogowitsch*: il *kernreiche Protoplasma* dello *Schönemann* non sono, invece, che elementi in un grado di funzione iniziale o terminale. E le cellule *eosinofile* e le cellule *cianofile* non sono che le medesime a seconda che vi prevalgono: od i granuli od i plasmosomi.

Ma, stabilita, così, la funzione, resta un' altra questione importante: il rapporto fra le due secrezioni e la così detta sostanza colloide.

Io non credo, come qualcuno, veramente, ha pensato che si possa identificare la così detta sostanza colloide con quel succo che gli antichi anatomici esprimevano dalla ipofisi. Ma, convengo, che la sostanza fu intraveduta, veduta, o descritta con notevole verità sin nelle vecchie osservazioni citate del *Luschka*, del *Langen*, del *Peremeschko*, del *Müller*.

Il *Ligeois*, il *Wolff*, l' *Ecker*, l' *Haller*, lo *Schönemann*, il *Pisenti* e il *Viola*, l'*Andriezen*, il *Lothringer*, il *Comte* negli studi che ho ricordato, e, altrove il *Wenzel*, il *Claus* e il *Van der Stricht*, lo *Studnicka*, ecc., portarono, ciascuno, il proprio contributo a descriverne le apparenze, i rapporti, e le disposizioni.

Rimando ai loro lavori. E dico, piuttosto, che il significato che si diede generalmente alla così detta sostanza colloide fu di un prodotto di secrezione e che ad essa si attribuirono direttamente le proprietà che indirettamente si attribuivano all' organo ipofisario. Soltanto il *Wenzel* la mise in rapporto con la genesi dell' epilessia, ed il *Benda*, e più recentemente il *Gemelli*, la considerarono come un prodotto di fenomeni degenerativi.

In fine, il *Buhecker* ed il *Thom* ne descrissero la genesi dalle cellule parenchimali, riferendola: il *Buhecker* alle sole cellule *cromatofile* ed il *Thom* ad una mescolanza di un secreto cromatofilo con un altro cromatofobo provenienti ciascuno per sè dalle cellule di uguale nome.

Il metodo del *Galeotti*, che prendo come tipo, riconducendo ad esso i reperti con gli altri metodi, permette di concludere: a) *la così detta sostanza colloide è un prodotto di secrezione e non di fenomeni degenerativi:* b) *essa risulta dall'accumulo del solo secreto per plasmosomi; i granuli fucsinofili non vi prendono alcuna parte;* c) *il secreto per plasmasomi ha tendenza a fondersi in masse omogenee od un poco granulose*, onde, forse la ragione per cui taluno disse omogenea e talaltro granulosa la così detta sostanza colloide. *I granuli rossi mantengono, invece, una spiccata individualità elementare.*

E questo avviene, molto bene evidente, non soltanto in quei piccoli spazi che intercedono fra gli acini delle cellule parenchimali, ma pur nei piccoli vasellini sanguigni che incominciano le vie di scarico per i prodotti della secrezione. Con questa avvertenza: che la sostanza così detta colloide nell'interno dei vasi sanguigni non è un reperto che abbia del nuovo, perchè già segnalata nel lavoro del *Rogowitsch* e recentemente descritta dal *Pisenti* e dal *Viola;* ma tale è la presenza di granuli singoli, fucsinofili, individualizzati. Escludendo, bene inteso, con ricerche particolari, che questi granuli possano essere o frammenti di fibrina o detriti di globuli bianchi.

Tutto questo, ripeto, ho notato in animali adulti (bove, vitello, agnello, cane, gatto, coniglio, cavia, ratto, topo, piccione) maschi o femmine, indifferentemente.

III. — **Fisio-patologia della cellula ipofisaria; reperti morfologici.**

Ho seguitato, poi, le ricerche nell'organo di animali già in condizione anomala, ma non ancora, essenzialmente morbosa.

A questo proposito, mi sono giovato, anzi tutto, di coniglie, cagne; gravide od allattanti; usufruendo di un materiale scelto a posta con latitudine rispetto al tempo di gestazione o al periodo di allattamento.

Ho ucciso: 6 coniglie, delle quali, 3 erano gravide e 3 allattanti e 6 cagne, delle quali, 4 erano gravide e 2 allattanti.

Per le coniglie gravide, ho dedotto il momento della gravidanza,

approssimativamente, dalla lunghezza dei feti. Per le cagne, ho sacrificato soggetti gravidi rispettivamente, in cifra tonda, di 2, 4, 7, 9 settimane.

La gravidanza di 9 settimane si può considerare, come è noto, per la cagna come un tipo di gravidanza a termine.

Debbo, subito, per altro, dire che nelle femmine allattanti, purchè tenute in condizioni buone, non esistono modificazioni nelle funzioni di secrezione.

Non così, invece, per le femmine uccise in gravidanza.

Già il *Comte*, del resto, per primo, e, recentemente il *Launois* e il *Mulon* avevano rilevato, in donne morte gravide, una certa iperattività funzionale della ipofisi; il che si esplicava: secondo il *Comte* con un aumento dell' organo in volume ed in peso; secondo il *Launois* ed il *Mulon*, con un aumento considerevole delle cellule *siderofile*.

Ma le ricerche del *Comte*, non reggono ad una critica un poco sottile e le ricerche del *Launois* e del *Mulon* non mi convincevano, perchè fatte sopra cadaveri di donne morte per eclampsia od infezione puerperale.

Ho, per tanto, ripreso la prova sperimentalmente sugli animali; e le conclusioni cui sono arrivato sono state così concordi che mi permettono di enunciarle con la massima sicurezza.

In tutte le ipofisi di femmine gravide (cagne; coniglie) esiste, indubbio, un lieve aumento di funzioni secretorie, il che si esplica in due modi: per una maggior copia, nei protoplasmi, di elementi di secrezione; per un maggior numero in tutto l' organo di cellule in considerevole attività funzionale.

Il fenomeno compare con l' inizio della gravidanza. Ma sussegue fino al parto e, talora, lo sorpassa fino al termine di qualche giorno.

Non esiste, mai, un rapporto tra il decorrere della gestazione e l' evolvere del fenomeno; nel senso che non esistono mai periodi della gravidanza cui rispondano, costantemente, gradi e forme particolari di funzione secretoria.

Analogamente, non esiste mai la prevalenza dell' uno sull' altro dei due tipi di secrezione.

* * *

Il che visto, mi è parso logico di rivertere la ricerca sopra i feti e i neonati; un po' cogliendo il mio materiale dalle femmine sopra dette, un po' valendomi di altro, procuratomi in altri modi.

Ho ricercato, soltanto, in feti a termine, esaminando l'organo, complessivamente, in 9 feti di coniglio e in 6 di cane; in 8 conigli e in 6 cani neonati.

Dei 9 feti di coniglio, 6 erano maschi e 3 femmine; dei 6 feti di cane, 4 erano maschi e 2 femmine; degli 8 conigli neonati, 4 erano maschi e 4 femmine; dei 6 cani neonati, 4 erano femmine e 2 maschi.

L'argomento, qui, è affatto nuovo; chè tutto quanto si può riassumere al *Lothringer* che vide nel bimbo minor numero di cellule, *cromatofile* e *cianofile*, ed all' *Erdheim* che confermò, aggiungendo che, pure, scarseggiano anche i granuli del *Langendorf*.

Io, ho esteso le mie ricerche dai feti a termine agli animali giovani, insistendo, particolarmente sul momento in cui gli animali da poppanti incominciano a prendere gli alimenti della loro specie.

Lascio alcune particolarità, già descritte in antecedenza da altri, come, ad esempio, la presenza di numerose cariocinesi; e riferisco le mie conclusioni.

Nei feti a termine, esiste già qualche traccia di secrezione; chè nelle cellule ipofisarie è possibile rilevare qualche granulo e plasmosoma. Ma il fenomeno non raggiunge mai notevole entità e raramente sono visibili i prodotti di secrezione al di fuori della cellula.

Nei neonati e nei poppanti il fenomeno permane quasi sempre allo stesso modo, nelle femmine e nei maschi. E se talora, eventualmente, appare un aumento di secrezioni, il fenomeno non raggiunge mai un grado molto notevole e non evolve, mai, in rapporto col decorrere dello sviluppo.

Un aumento considerevole dei due tipi di secrezione coin-

cide, invece, di norma, col passaggio dell'animale dal latte materno al suo cibo normale; ed il fatto si può studiare molto bene nei piccoli cani, se si tolgono dalla madre e nutriscono in vario modo. Bisogna, per altro, sperimentare, con molta oculatezza: non spoppare gli animali prima di 42-50 giorni e non somministrare loro cibi troppo forti. Se no, è facile la diarrea.

Negli animali giovani (femmine e maschi) in pieno sviluppo non esistono secrezioni più abbondanti che negli adulti.

Nei feti, nei neonati, nei giovani, i due tipi di secrezione si comportano in modo uguale mantenendo, pur tuttavia, ciascuno la propria individualità.

* * *

Ma, riprendo le ricerche sugli animali in condizione anomala e pur tuttavia non ancora morbosa.

Ho, usato di regola, cani e conigli; femmine e maschi; di varie razze e, sópra tutto, di varie età. E li ho tenuti per vario tempo al buio assoluto od in ambienti ove la temperatura fosse costante, entro limiti noti, al di sopra o al di sotto della media normale.

Non spendo parola ad illustrare le prove; a dire il perchè della mia ricerca a transcrivere note ed osservazioni dal protocollo delle esperienze (le quali furono, complessivamente 16).

Il perchè della ricerca, si intende: le osservazioni riguarderebbero: emometrie, termometrie e ricerche generali sopra il ricambio materiale. Nè direbbero alcunchè di nuovo.

Quindi, passo alla conclusione: che ogni volta in cui si può escludere ogni influenza estranea alla prova sperimentale voluta, le funzioni di secrezione rimangono sempre costantemente, normali.

In fondo, il reperto è, però, negativo; ma pur come tale esso ha il suo valore; specialmente per gli animali giovani, in via di sviluppo, tenuti al buio per molto tempo (1-3 mesi) nei quali non insorgono modificazioni di secrezione, benchè si abbiano disturbi trofici e si rallenti l' accrescimento.

E che a questo proposito, conviene, forse, che io aggiunga che colsi l'animale di esperimento e il controllo dalla medesima genitrice.

* * *

Una quarta serie di esperimenti fu instituita per l'influenza di anemizzazioni sistematiche e di vari modi di inanizione.

Le opinioni del *Ligeois*, del *Wolff*, del *Pisenti* e del *Viola* per cui l'ipofisi potrebbe significare, rispettivamente, un organo ematopoietico, ematolitico o, comunque, secretore di un principio utile al sangue avrebbero potuto giustificare, di per sè, la ricerca della prima specie. Ma io l'ho fatta, principalmente, per un'altra considerazione: per provocare, in un modo largo, influenze sfavorevoli sul trofismo generale.

Ho sperimentato, di norma, sui cani e qualche volta sopra i conigli. Ma questi animali si prestano male a ricerche di una tale natura. (Vedi, in proposito, quel che ho detto anche altrove).

Ho usato, a vicenda, femmine e maschi e scelto animali di età le più varie. Ho provocato anemie acute ed anemie croniche, con diverse particolari cautele, eseguendo, sistematicamente, esami qualitativi e quantitativi del sangue e controlli sulle manifestazioni generali della vita.

Riepilogando dal protocollo delle esperienze, cito qualche particolare.

Anemizzazione acuta: 4 cani adulti (2 maschi e 2 femmine); 4 conigli adulti (2 maschi e 2 femmine).

Anemizzazione cronica: 4 cani adulti (1 maschio e 3 femmine; durata minima: 7 giorni, massima: 10 settimane): 6 conigli adulti (4 maschi e 2 femmine, durata minima: 7 giorni, massima: 6 settimane); 6 cani giovani (cane di 15 giorni, maschio, durata dell'anemizzazione: 1 settimana; cane di 30 giorni, femmina, durata dell'anemizzazione: 4 settimane; cane di 55 giorni, femmina, durata dell'anemizzazione: 5 settimane; cane di 4 mesi, maschio, durata dell'anemizzazione: 6 settimane; cane di 6 mesi, maschio, durata dell'anemizzazione: 8 settimane; cane di 1 anno, maschio, durata dell'anemizzazione: 10 settimane); 4 conigli giovani (coniglio di 7 giorni, femmina, durata dell'anemizzazione: 1 settimana; coniglio di 15 giorni, femmina, durata dell'anemiz-

zazione: 12 giorni; coniglio di 30 giorni, maschio, durata dell'anemizzazione: 3 settimane; coniglio di 45 giorni, maschio, durata dell'anemizzazione: 4 settimane).

Son venuto alla conclusione che neppure l'anemia, nelle forme acute o croniche, ha influenza considerevole sui fenomeni di secrezione delle cellule ipofisarie. Neanche i giovani animali presi in via di accrescimento in cui la pratica sperimentale influisce largamente sul trofismo e sullo sviluppo.

Ho sperimentato l'inanizione sui colombi, sui conigli e sui cani; provocando inanizioni acute e inanizioni croniche e seguendo, sistematicamente, il decorrere completo della varia sintomatologia.

Ho sacrificato, complessivamente, 26 animali, così ripartiti:

Inanizione acuta: cani adulti 4, 2 maschi e 2 femmine; conigli adulti 4, 2 maschi e 2 femmine; piccioni adulti 4, 3 maschi e 1 femmina.

Inanizione cronica: cani adulti 2, ambedue femmine; cani giovani 6, 4 maschi e 2 femmine, rispettivamente di 4, 6, 8, 16, 32, 52 settimane; conigli adulti 2, 1 maschio e 1 femmina; conigli giovani 4, 2 maschi e 2 femmine, rispettivamente di 2, 4, 8, 12 settimane.

Nel piccione, ho, in gran parte, rifatto le esperienze classiche del *Chossat*, confermandone i resultati nelle linee generali. Nel coniglio e, sopra tutto, nel cane ho seguito le singole manifestazioni, onde evolve, progressivamente, il processo dell'inanizione. Non insisto nei particolari. Ma confermo anch'io, il lieve grado di ipertermia iniziale e terminale, la diminuita pressione arteriosa, la diminuzione transitoria, iniziale, del tasso leucocitico, la sospensione delle secrezioni digestive, la diminuzione progressiva dell'*N*, del *S*, del *Ph* eliminato per l'orina e il modo caratteristico per cui decresce progressivamente il peso dell'animale.

Nei cani che ho sottoposto a inanizione acuta ho avuto rispettivamente la morte tra un massimo di 55 e un minimo di 38 giorni. E, benchè non mi giovasse seguire nelle pesate precauzioni particolari, tuttavia, transcrivendone i resultati sopra un sistema di ascisse e congiungendo le annotazioni con una linea spezzata ho visto, anch'io, questa coincidere, quasi, sovra i punti per cui sarebbe passata una iperbole equilatera, ove l'asse delle ascissè rappresentasse uno degli asindeti.

Ma, riassumo il resultato ottenuto sui miei animali.

E, incomincio col distinguere l'inanizione acuta dalla inanizione cronica; e a suddistinguere nella prima, complessivamente, due grandi periodi: un primo, corrispondente a

circa il primo terzo di tutta la durata e l'altro, agli ultimi due, prendendo, bene inteso, una simile distinzione con molta latitudine e solo per via di esempio.

Nel primo periodo dell'inanizione acuta il fatto più cospicuo è un aumento, lieve, ma costante, di fenomeni di secrezione: aumento che già si riscontra negli animali uccisi in principio dell'esperimento e continua, con le stesse apparenze negli animali sacrificati anche a periodo molto inoltrato.

Nel secondo periodo, succede l'opposto; o sia un progressivo diminuir di funzioni, con apparenze via via più nette, quanto più gli animali sono uccisi in momenti di inanizione avanzata. Chè gli accumuli di sostanza secreta si fannò più radi; le cellule in attività diventano poche; il loro contenuto di granuli e di plasmosomi decresce via via, ed incominciano nei protoplasmi fenomeni di vacuolizzazione.

Per me, infatti, i vacuoli nelle cellule dell'ipofisi hanno, sempre, il significato di un fenomeno anormale.

Negli animali morti di fame, uso l'espressione nel senso il più lato, le cellule sono tutte, o presso che tutte, ridotte come in vescicole, quali più e quali meno gonfie, con nucleo, anch'esso, un po' vuoto e rigonfio e il protoplasma ridotto ad un velo, interrotto qua e là di qualche vacuolo e con appena una traccia di granuli o di plasmosomi.

I miei resultati, però, sconcordano con quelli ottenuti dallo *Zanier* sulle rane e sui topi a digiuno, ove l'A. non avrebbe mai visto una diminuzione dei bioblasti dell'*Altmann* nei parenchimi del rene e del fegato. Ma, anch'io convengo, in via di massima, che quanto meno tempo ha durato l'inanizione, onde è morto l'animale, tanta maggiore, relativamente, è la copia dei granuli e dei plasmosomi che si possono trovare ancora nei protoplasmi delle singole cellule.

Nell'inanizione che dirò cronica, e che ho studiato sui conigli e sui cani, sugli adulti, sui neonati e sui giovani, i fenomeni della secrezione ipofisaria si presentano concordi in questa conclusione, costantemente negativa: purchè si contenga l'inanizione entro certi limiti, per non provocare una

forma acuta, nè il tipo nè la quantità dei secreti ipofisari (tipo a granuli o a plasmosomi) si modificano notevolmente.

E questo fatto succede lo stesso, negli animali neonati e nei giovani in accrescimento, nei quali, pure l'esperimento influisce sfavorevolmente sul trofismo o sullo sviluppo.

*
* *

Come appendice all'inanizione, ho studiato se eventualmente potesse influire sulla secrezione ipofisaria il tipo di cibo somministrato.

Ho sperimentato sopra serie di cani, comprendendo, in ciascuna, animali di varia età, di vario sesso e di varia razza.

Ho sacrificato gli animali (10) dopo tempi molto diversi. Ma anche per essi, ho dovuto concludere: che ogni volta che si possa escludere la influenza di una qualsiasi causa estranea all'esperimento, non esistono modificazioni, quantitative o qualitative, di sorta nei fenomeni di secrezione.

*
* *

A questo punto, io mi sono, dunque, trovato innanzi ad un tipo di secrezione con questi caratteri essenziali: tracce evidenti di funzionalità esistono già nei feti a termine e, senza notevoli differenze, nei neonati, nei poppanti e nei giovani. Un aumento di attività secretoria coincide col divezzamento; il massimo, con l'età adulta. Nelle femmine in gravidanza, c'è un lieve aumento di secrezioni. L'inanizione acuta provoca: prima, un leggiero aumento e poi una diminuzione dei fenomeni secretori. Influendo sul trofismo organico in numerose diverse maniere (stimoli fotici e stimoli termici; anemizzazioni sistematiche; inanizione cronica; variazioni comunque di cibo ecc.), sopra animali adulti e sopra animali in accrescimento, non si provocano modificazioni qualitative e quantitative.

Ciò incominciava a delineare già qualche cosa sulla funzione, ma mi consigliava in pari tempo, altre due serie di esperimenti: studio dell'organo previa iniezione: di estratti organici e di pilocarpina.

Gli estratti organici che ho adoperato sono stati: di ipofisi, di tiroide, di cervello di agnello e di vitello; ottenuti talvolta col metodo degli estratti salini o glicerici, tal' altra isolando il nucleoproteide.

Ho usato l' estratto dell' ipofisi per controllare nel campo morfologico i resultati già ottenuti da molti nel puro campo della fisiologia e perchè davano interesse alla prova le applicazioni, oramai numerose, dell' opoterapia ipofisaria nella cura degli acromegalici.

Ho usato l' estratto della tiroide per entrare nella ricerca della identità, o rassomiglianza, da molti ammessa tra le funzioni dei due organi.

Ho usato l' estratto di sostanza cerebrale per controllare quale potesse essere, eventualmente, l' azione generica di un estratto organico.

Ho isolato il nucleoproteide col metodo del *Wooldridge*, adoperato allo stesso modo che già in altre mie ricerche.

Ho sperimentato con tiroidina della casa *Burroughs and Wellcome* di Londra.

L' azione fisiologica dell' estratto dell' ipofisi fu studiata, come ho già detto, da molti.

L' *Oliver* e lo *Schäfer*, lo *Schäfer* ed il *Vincent* vi descrissero due sostanze: una che ecciterebbe il sistema nervoso ed aumenterebbe la pressione sanguigna, l' altra che avrebbe funzioni contrarie; ma dissero le due sostanze contenute esclusivamente nella sola porzione infundibulare. Il *Mairet* ed il *Bosc* conclusero, invece, per un' azione fortemente eccitante sulle funzioni del sistema nervoso; il *Biedl* e il *Reiner* per una spiccata influenza sul sistema circolatorio; lo *Schiff* per un' azione specifica sul ricambio, con aumento considerevole del Ph_2O_5 eliminato; l' *Howell* per un aumento costante della pressione endovascolare, provocata esclusivamente dall' estratto del lobo nervoso; il *Livon* per un'azione generica inibitrice sui centri depressori; l'*Osborne* e il *Vincent* per l' esistenza di due sostanze, eccitante e deprimente, ad azione antagonistica.

Ma le ricerche più note e discusse furono quelle del *von Cyon* per cui l' ipofisi avrebbe, in essenza, un' azione regolatrice sulla pressione endocerebrale, influendo per via indiretta sopra i centri bulbari del vago.

Questa ipotesi fu, per altro, abbattuta da ricerche numerose e sottili, tra cui cito le più recenti del *Lusena* e del *Gaglio*. Come pure cito le ricerche negative del *Caselli* sull' azione dell' estratto dell' organo in animali in via di sviluppo.

Io ho sperimentato sui conigli e sui cani; per iniezioni sottocutanee e per iniezioni endovenose, seguendo minutamente ogni singola manifestazione nell' ordine fisiologico.

Nel protocollo delle mie esperienze io ho, pertanto, raccolto grafiche di pressione e di ritmo, termometrie, esami del sangue, ecc., ecc.; ma, per esser breve, non insisto sui particolari. Dirò, soltanto, che ho sperimentato su 18 animali così ripartiti: conigli, inoculati sottocute, 4 (2 maschi e 2 femmine), inoculati nelle vene, 4 (3 maschi e 1 femmina); cani, inoculati sottocute, 4 (2 maschi e 2 femmine), inoculati nelle vene, 6 (4 maschi e 2 femmine).

Come sindrome generale, io confermo, in via di massima, i resultati del *Mairet* e del *Bosc.* Come fenomeni secretori ho conclusioni considerevoli, cui sono giunto, sacrificando i miei animali dopo vario tempo dalla iniezione, dopo varia dose di sostanza iniettata, dopo vario numero di iniezioni, alternate o combinate in più modi differenti.

Il primo fatto che insorge subito, nei riguardi della iniezione, è un aumento considerevole di fenomeni secretori; il che, si esplica: per un aumento in attività nelle cellule in secrezione: per un aumento in quantità delle cellule in funzione e per molti accumuli extracellulari di prodotti di secrezione.

Ma il fenomeno, non dura a lungo.

E, rapidamente, l'organo acquista: o la sua solita apparenza normale o, se lo stimolo fu molto forte, una apparenza di ipofunzione che rassomiglia a quella che ho detto nel secondo periodo dell'inanizione acuta.

Una seconda iniezione, che caschi a proposito in questo periodo di ipofunzione, può rappresentare, a sua volta, uno stimolo attivo cui seguono ancora una ascesa e una scesa nel diagramma intero dell'attività funzionale.

Non ho visto differenze notevoli esperimentando su maschi e su femmine; sopra animali giovani e sopra animali adulti; usando estratti, salini o glicerici, o soluzioni di nucleoproteide.

Allo stesso modo che per l'ipofisi, ho sperimentato per la tiroide; impiegando, generalmente, materiale di vitello e di agnello e soluzioni in diversa maniera di tabloidi *Burroughs* and *Wellcome.* Ho sacrificato 11 animali (6 conigli e 5 cani).

La ragione della ricerca, l'ho detta. Io voleva, inciden-

talmente, toccare la questione, tuttavia dibattuta, di una certa rassomiglianza tra tiroide ed ipofisi.

La questione non è più nuova; ma una copia considerevole di ricerche di fisiologia, di morfologia, di patologia sono sopra l'argomento. E, cito fra quelle per cui esisterebbe tra i due organi una parentela di simiglianze o di supplenze o di complemento funzionale, le ricerche, ad esempio: del *Rogowitsch*, dello *Stieda*, del *Tizzoni* e del *Centanni*, del *Pisenti* e del *Viola*, dell'*Horsley*, del *Marie* e del *Marinesco*, dello *Schönemann*, del *Leonhardt*, dell'*Hoffmeister*, del *Burkhardt*, del *Rosenblatt*, del *de Coulon*, dello *Schnitzler* e dell'*Ewald*, del *Comte* e, sotto un certo riguardo, le ricerche del *von Cyon*.

E ricordo, anche, le ricerche del *Traina* che in animali tiroidectomizzati avrebbe descritto, incidentalmente, l'istologia di certe cellule che egli considerò della ipofisi, ma che anche per le figure, intercalate nel testo, non sono, pare, di questo organo.

Tornerò, forse, sull'argomento per altre ricerche che mi propongo. Ma, intanto, insisto su questo fatto: che in via di massima, iniezioni di materiale ugualmente raccolto dalla tiroide e dall'ipofisi si comportano, nei riguardi della secrezione ipofisaria, in un modo assolutamente identico.

Mentre che questo, invece, non avviene adoperando come controllo succhi o estratti di sostanza cerebrale.

Le iniezioni di pilocarpina mi hanno dato, costantemente, esse pure, buon resultato. Ho impiegato, nei più dei casi, soluzioni di cloridrato in soluzione fisiologica di cloruro di sodio. Ho iniettato cani e conigli, sottocute o in peritoneo, e variato la dose iniettata ed il tempo della iniezione.

Come riepilogo, riporto dal protocollo delle esperienze:

Cani. — Inoculazione sottocute:

Maschio	Kg.	7	inoculati	gr.	0.85	di cloridrato	di pilocarpina	uccise	dopo	ore 0.55'
Femmina	»	5,500	»	»	0.30	»	»	»	»	» 1.15'
Maschio	»	11	»	»	0.50	»	»	»	»	» 1.45'
Maschio	»	8.500	»	»	0.40	»	»	»	»	» 2.00

Cani. — Inoculazione in peritoneo:

Femmina	Kg.	12	inoculati	gr.	0.55	di cloridrato	di pilocarpina	uccise	dopo	ore 0.55'
Maschio	»	10	»	»	0.50	»	»	»	»	» 1.30'

Conigli. — Inoculazione sottocute:

Maschio	Kg.	1,800	inoculati	gr.	0.10	di cloridrato	di pilocarpina	ucciso	dopo	ore	0.55′
Femmina	»	1,750	»	»	0.09	»	»	»	»	»	1.15′
Femmina	»	1,850	»	»	0.12	»	»	»	»	»	1.50′
Femmina	»	1,600	»	»	0.07	»	»	»	»	»	2.00

Conigli. - Inoculazione in peritoneo:

Maschio	Kg.	1,650	inoculati	gr.	0.08	di cloridrato	di pilocarpina	ucciso	dopo	ore	0.55′
Maschio	»	1,700	»	»	0.09	»	»	»	»	»	1.15′
Femmina	»	1,850	»	»	0.12	»	»	»	»	»	1.30′
Femmina	»	1,800	»	»	0.10	»	»	»	»	»	1.45′

Nella linea generale, i miei resultati collimano a pieno con quelli ottenuti dal *Galeotti* nella tiroide delle testuggini. Ho visto, anch'io, in un primo tempo un grande aumento di secrezioni e in un secondo, una specie di idrope degli elementi parenchimali con la comparsa nei protoplasmi di un grande numero di vacuoli.

Nel primo tempo, aumentano insieme ambo i tipi di secrezione. Ma quello per granuli forse un po' meno.

E con questo, io sono entrato nell'ultima serie delle mie esperienze. Cioè nello studio delle secrezioni in condizioni, non solo anormali, ma patologiche.

Il mezzo più semplice per tentare il problema era l'impiego di stimoli chimici, o, in altri termini, di veleni. E questi, appunto, ho adoperato, suddistinguendoli in endogeni ed in esogeni.

Ma per gli endogeni, devo premettere uno schiarimento. E cioè: che alle iniezioni di sostanze tossiche, isolate per via chimica (urea, acido urico, leucina, creatina, xantina, neurina, acidi biliari ecc.) ho preferito un meccanismo sperimentale assai più lato: l'allacciatura, rispettivamente, dell'intestino, degli ureteri, del coledoco; lasciando, poi, gli animali intossicarsi da loro medesimi per i veleni di cui essi stessi divenivano la fabbrica.

*
* *

Ho allacciato l'intestino nei cani e nei conigli; completamente o incompletamente; con una piccola cravatta che applicavo ordinariamente sul retto.

La tecnica sperimentale è sempre stata molto semplice: narcosi eterea, incisione della cute e degli strati sottoposti, nella linea mediana addominale; divaricazione delle masse muscolari; incisione del peritoneo; spostamento delle anse intestinali del tenue; aggressione ed allacciatura del retto, usando la piccola cravatta per non mortificare la sierosa. Poi: sutura a strati e fasciatura protettiva.

Una breccia di 4 cm. è sempre stata sufficiente. Tutte quante le ferite sono guarite di prima intenzione.

Ho operato in questo modo: 7 animali, 4 cani e 8 conigli, di allacciatura incompleta e 8 animali, 5 cani e 3 conigli di allacciatura completa.

Ho seguito fino alla morte parte degli animali ad allacciatura completa e gli animali ad allacciatura incompleta.

Di tutti, ho seguito con particolare attenzione la sintomatologia che man mano evolveva insistendo, particolarmente, nell'esame delle orine.

Non dico la tecnica che non ebbe del nuovo. Dico solo che preferii le reazioni: dell'*Amman* per l'indacano, del *Ciamician* per lo scatolo, del *Gmelin* per i pigmenti biliari; che feci, spesso, colture dal sangue e studiai al microscopio anche la struttura di qualche altro organo; specialmente del fegato e del rene.

Ho salassato due dei cani ad allacciatura completa e due cani e due conigli ad allacciatura incompleta, a tempo inoltrato dall'operazione. Un cane dei due primi era, anzi, già entrato in periodo comatoso. Ho separato il siero, con le solite manipolazioni, dal sangue del salasso e ne ho iniettato quantità varie entro le vene di animali della medesima specie. Ho eseguito, contemporaneamente, esperienze di controllo col siero di sangue di animali normali.

O sia, specificando: Transfusioni da cane a cane: 4, rispettivamente di 2, 4, 8, 10 cmc. di siero; esperienze di controllo: 2. Transfusioni da coniglio a coniglio: 2, rispettivamente di 2,5 cmc. di siero; esperienze di controllo: 2. Peso medio degli animali di esperimento: cane gr. 6,500, coniglio gr. 1,850.

Riassumo il resultato.

Negli animali ad allacciatura completa, si osserva, subito, un aumento cospicuo, qualche volta imponente, dei fenomeni di secrezione. Per quanta estensione della ipofisi si osservi, per altrettanta si vedono cellule turgide, grosse, stipate di granuli e di plasmosomi. In qualche cellula, le secrezioni prendono un tipo tumultuoso e disordinato con granuli grossi e granuli fini, plasmosomi di molte forme e frequenti conglomerati in accumulo degli uni e degli altri.

Grossi accumuli di materiale dei due tipi di secrezione si raccolgono fuori delle cellule, negli spazi tra un acino e l'altro.

Un fatto simile si riscontra pure transfondendo nel circolo di un animale normale il siero di sangue di un animale in cui l'intestino fu allacciato da tempo.

Ma, in questo caso, il fenomeno svanisce in breve e le apparenze tornano presto nelle solite condizioni normali.

Nell'altro caso, il fatto permane. E di tanto, che lo si può riscontrare anche in animali quasi presso a morire.

Ma negli animali trovati morti, od in quelli raccolti in condizioni così avanzate da far supporre la morte non oltre un massimo di 24–48 ore, il quadro delle apparenze è mutato radicalmente. Non più accumuli di secreto al di fuori delle cellule, non più segni di secrezioni disordinate e tumultuose; anzi le cellule rigonfie, ma vuote, così di granuli che di plasmosomi.

I vacuoli endocellulari sono, ovunque, in assai gran copia. Per tutto l'organo c'è l'apparenza obbiettiva di un parenchima funzionalmente esaurito.

Negli animali in cui ho allacciato l'intestino incompletamente, ho rilevato, con assoluta costanza, un aumento di fenomeni di secrezione, nelle cellule dell'ipofisi.

Il fenomeno è già bene evidente in animali sacrificati dopo 18–24 ore e procede per via crescente fino a un massimo straordinario.

In animali che ho sacrificato da 1 mese ad 1 mese e mezzo, cioè quando si manifestava una sintomatologia generale imponente, ho raccolto costantemente i reperti più suggestivi.

Io sono d'accordo col *Tizzoni* e il *Centanni* che una valutazione del volume dell'organo non può avere valore scientifico per le troppe varietà individuali, e rimango veramente un po' scettico nei risguardi dell'*Herldlicka* che desumeva il volume dell'organo dai diametri della sella turcica e nei risguardi dell'*Hofmeister* che pesava a decimi di milligrammo ipofisi fresche di animali morti, ma convengo che la impressione che ho riportato dai miei animali è che in essi veramente l'ipofisi fosse ingrossata.

I caratteri istologici delle funzioni secretorie aumentate ricordavano, nel complesso, quelle suddette per il primo periodo consecutivo all'allacciatura completa.

Ma con questa particolarità: che in due cani, sacrificati rispettivamente dopo 28–33 giorni di allacciatura intestinale incompleta esisteva un certo numero di elementi in cariocinesi.

I due cani erano adulti e però il fatto mi pare importante.

A complemento di queste ricerche ho, in fine, eseguito altre due serie di prove. Ho trasfuso nel circolo di animali normali il siero di sangue di animali ad allacciatura incompleta e reso completa con un secondo intervento una allacciatura incompleta di 6–7 giorni.

Nel primo caso, ho sperimentato su due cani e 2 conigli, notando le solite apparenze di una funzione secretoria più attiva; nell'altro ho sperimentato su 2 cani e 3 conigli osservando, complessivamente, i fenomeni generali di una allacciatura primaria totale.

* * *

Ho allacciato l'uretere pure nel cane e nel coniglio tenendo parte degli animali in osservazione sino alla morte, uccidendone il più gran numero a vario tempo dall'allacciatura.

Ho sperimentato su maschi e su femmine e su animali di varia età. Ho sempre allacciato tutti e due gli ureteri operando, ogni volta, con un solo intervento ed eseguendo, ogni volta, allacciature totali.

L'atto operativo è stato, sempre, facile e breve: incisione della cute, dei tessuti sottocutanei e delle masse muscolari nelle due regioni renali; sgusciamento del rene al di fuori della breccia; isolamento ed

allacciatura dell' uretere subito sotto la pelvi renale; sutura per strati; fasciatura protettiva.

Ho operato in questo modo, 6 cani e 6 conigli. Tutte le ferite sono guarite di prima intenzione.

Ho lasciato incomplete, per diverse ragioni, due altre serie di esperimenti in cui o allacciavo un uretere soltanto, o li allacciavo ambedue, lo stesso, ma con due interventi successivi diversi.

Di ogni animale ho seguito la sintomatologia generale; ho fatto la necroscopia con particolari cautele; ho studiato al microscopio anche altri organi, e più specialmente il cervello, il fegato e il rene.

Ho salassato 3 animali (2 cani e 1 coniglio) già nel periodo preagonico ed ho trasfuso il siero raccolto nelle vene di animali normali. Ho operato, naturalmente, su animali della stessa specie ed eseguito per ogni volta esperienze di controllo (transfusioni da cane normale a cane normale, da coniglio normale a coniglio normale).

Ricostruendo sui preparati una sintesi delle apparenze, a me pare di poter dire con la massima certezza che, subito dopo l' allacciatura, i fenomeni di secrezione nell' interno delle cellule sono, di fatto, molto aumentati e che l'aumento va progredendo sino ad un certo punto massimo che risponde con l' inizio del periodo premortale.

Da questo punto, le secrezioni incominciano a diminuire, sino ad un massimo che corrisponde con la morte dell' animale.

Vi è una certa rassomiglianza tra il reperto negli animali morti per allacciatura dell' intestino o per allacciatura dell' uretere. Ma in questi, non ho mai visto un quadro così avanzato di mancanza di secrezioni, chè qualche granulo e plasmosoma si indugia ancora nei protoplasmi.

Nè ho mai visto cariocinesi, nè ebbi mai l' impressione che l' ipofisi fosse ingrossata.

A complemento di queste esperienze ho eseguito, in fine, iniezioni endovenose, sottocutanee, endoperitoneali, di orina normale di uomo, della quale, naturalmente, facevo prima, volta per volta, l' esame chimico corrispettivo.

Ho sperimentato su 2 cani e su 6 conigli, così ripartiti:

Cani:

Maschio peso Kg. 6,950 inoculazione endovenosa di 5 cmc. di orina. Ucciso dopo ore 0.55'
Maschio » » 13 » endoperitoneale » 5 » » » » 1.45'

Conigli :

Maschio	peso	Kg.	1,750	inoculazione	endovenosa	di	1	cmc.	di orina.	Ucciso	dopo	ore	0.55′
Femmina	»	»	1,600	»	»	»	2	»	»	»	»		1.45′
Femmina	»	»	1,850	»	endoperitoneale	»	2	»	»	»	»		1.05′
Femmina	»	»	1,700	»	»	»	5	»	»	»	»		2.00′
Maschio	»	»	1,800	»	sottocutanea	»	2	»	»	»	»		2.00
Femmina	»	»	1,650	»	»	»	5	»	»	»	»		6.00

La conclusione cui sono giunto è che la iniezione pure di orina può rappresentare, entro certi limiti, uno stimolo secretorio per le cellule dell' ipofisi.

* * *

Ho eseguito l' allacciatura del coledoco in alcuni cani e in alcuni conigli, che, poi, ho ucciso rispettivamente a vario tempo dall' operazione.

Due ragioni particolari mi hanno indotto nella ricerca, l' influenza della bile o di qualcuno dei suoi componenti sui fenomeni secretori delle capsule surrenali e della tiroide ed il reperto del *Klippel* e del *Vigoroux* per cui esistevano in un acromegalico fenomeni gravi di angiocolismo.

Non spendo parola sugli esperimenti che sono facili e molto spicci; nè dico nulla dei vari sintomi (del resto, i soliti) consecutivi all' allacciatura o dei reperti che ho rilevato nell' esame istologico di altri organi: della tiroide, delle surrenali, del rene, del fegato e del cervello.

Dico, soltanto, che ho sperimentato su 4 cani e su 4 conigli e preferito l'aggressione del coledoco per via ventrale, incidendo con un taglio parallelo alla *linea alba*, e lateralizzato di circa 1 cm.

Ho lasciato qualche animale procedere fino alla morte. Altri, invece, ho sacrificato a vario tempo dall'operazione.

Nessun fatto nuovo ho neppure veduto esaminando l'orina, le feci ed il sangue.

E neanche insisto più nei risguardi delle cellule della ipofisi, ove i fatti, dirò istologici, sono i soliti già visti. Prima, un aumento di fenomeni secretori, consecutivo all'allacciatura e progressivo sin verso al momento in cui compaiono i gravi

sintomi generalizzati; poi, una rapida diminuzione, che può raggiungere diverso estremo a seconda che interviene, più o meno rapido, l'esito in morte.

A questo punto, sono passato alle prove con i veleni esogeni: ittiotossico e tossina difterica.

* * *

Ho isolato l'ittiotossico dal sangue di anguille pescate a Comacchio, nella seconda metà del mese di aprile, ed ho usato lo stesso metodo che usò il *Mosso* nella sua prima ricerca. Cioè diluendo il sangue in soluzione fisiologica di NaCl e, poi, centrifugando.

Ho saggiato la tossicità rispettivamente sul coniglio e sul cane, per iniezione nella giugulare, ottenendo questi resultati: cani di 5-12 Kg., morti in 1',10"-1',30", per iniezione, rispettivamente di 0,10-0,25 cmc. di siero di anguilla. Respiro più frequente e più forte; aumento, poi, diminuzione della pressione sanguigna; morte in tetano; nessun reperto necroscopico caratteristico.

Conigli di 1,500-1,800 Kg., morti in 2',30"-3',05", per iniezione rispettivamente di 0,4-0,6 cmc. di siero di anguilla. Respiro più frequente, esoftalmo, midriasi, anemia periferica, paralisi, tetano, nessun reperto necroscopico caratteristico.

Iniezioni sottocutanee od endoperitoneali provocano, in fondo, gli stessi fatti, ma con evolvere un poco più lento o con sintomi un po' meno evidenti.

Ho sperimentato, prima di tutto, inoculando la dose mortale nelle vene di 2 cani e di 4 conigli. Ma non ho ottenuto nell'istologia dell'organo alcun reperto diverso dal normale. Solo in un coniglio esisteva un aumento bene evidente di secrezioni, ma l'animale era coccidiotico e non l'ho compreso fra le mie esperienze.

Però, ho ricorso alle inoculazioni di dosi minime, che ripetevo successivamente più volte, ad intervalli di vario tempo; sacrificando poi gli animali o dopo vario numero di inoculazioni o dopo vario tempo intercorso dall'ultima.

Tutte le inoculazioni furono fatte nelle vene. Specificatamente così:

Cani. — Maschio (Kg. 5):

2 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1-2}{10}$	della dose mortale a intervallo di	24 ore	Uccise dopo 6 ore dall'ultima
Femmina (Kg. 12):			
4 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1-2-3-6}{12}$	id.	6-6-8	» » 12 » »
Maschio (Kg. 8,200):			
6 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1}{7}\ \frac{1}{6}\ \frac{1}{5}\ \frac{1}{4}\ \frac{1}{3}\ \frac{1}{2}$	id.	8-8-10-10-12	» » 12 » »
Maschio (Kg. 6,500):			
8 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1}{9}\ \frac{1}{8}\ \frac{1}{7}\ \frac{1}{6}\ \frac{1}{5}\ \frac{1}{4}\ \frac{1}{3}\ \frac{1}{2}$	id.	6-6-8-8-10-10-12	» » 14 » »
Conigli. — Maschio (gr. 1850):			
2 inoculaz. rispettivam. di $\frac{3}{4}\ \frac{1}{2}$	id.	4	» » 6 » »
Femmina (gr. 1600):			
4 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1-2-3-6}{12}$	id.	8-8-10	» » 12 » »
Femmina (gr. 1750):			
6 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1-2-4-5-6-8}{18}$	id.	6-6-8-12-12	» » 12 » »
Femmina (gr. 1800):			
8 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1-2-3-4-6-8-10-12}{24}$	id.	6-6-8-8-10-12-24	» » 18 » »
Maschio (gr. 1650):			
10 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1}{11}\ \frac{1}{10}\ \frac{1}{9}\ \frac{1}{8}\ \frac{1}{7}\ \frac{1}{6}\ \frac{1}{5}\ \frac{1}{4}\ \frac{1}{3}\ \frac{1}{2}$	id.	6-6-6-8-8-8-10-12-12	» » 18 » »
Maschio (gr. 1800):			
12 inoculaz. rispettivam. di $\frac{1}{13}\ \frac{1}{12}\ \frac{1}{11}\ \frac{1}{10}\ \frac{1}{9}\ \frac{1}{8}\ \frac{1}{7}\ \frac{1}{6}\ \frac{1}{5}\ \frac{1}{4}\ \frac{1}{3}\ \frac{1}{2}$	id.	6-6-6-8-8-8-10-10-12-12-12	» » 16 » »

In qualche caso (2 cani, 4 conigli) dopo alcune iniezioni di piccolissima quantità di ittiotossico ho inoculato una dose normalmente mortale. Ma non sempre gli animali ne sono morti. Però ho dovuto ricorrere, allora, per uccidere gli animali ad una dose considerevolmente maggiore.

Concludendo sui reperti istologici, io dirò: che una piccola dose di ittiotossico inoculato, rappresenta, costantemente, uno stimolo per le secrezioni, ma che il fenomeno presto svanisce, onde 12–14 ore al di là dell'inoculazione le apparenze della ipofisi sono le solite normali. Una seconda inoculazione, eseguita in questo punto, rappresenta un secondo stimolo che procede come il primo, e così per un terzo ed un quarto purchè ciascuno intervenga ad agire quando è svanita ogni traccia di azione dello stimolo precedente.

In caso contrario, io propenderei per ammettere una specie di azione sommata.

Ma questa è una semplice supposizione, cui rispondono, nei preparati, elementi di probabilità, ma non, certo, di prova assoluta.

Invece, un fatto di cui sono sicuro è che negli animali sacrificati per una dose mortale di siero inoculata: o primitivamente o dopo un certo numero di dosi rifratte, non esistono, mai, apparenze diverse da quelle che siano negli animali normali.

* * *

Ho esperimentato con tossina difterica la cui tossicità, rilevata ai controlli, era di 0,1 cmc. per 300 grammi di cavia.

Ho inoculato cavie; ora con la dose mortale, ora con dosi minori, alternate con particolari criteri.

Ho sperimentato su individui giovani e sopra individui adulti; sopra femmine e sopra maschi, seguendo, naturalmente, tutta quanta la sintomatologia.

Ho sacrificato, complessivamente, 16 animali (4 maschi e 2 femmine giovani, 6 maschi e 4 femmine adulti), così ripartiti:

inoculazione della dose mortale in 1 sol volta, animali 4;

inoculazione della dose mortale in 4 volte (a intervalli rispettivamente di 12-18-24 ore), animali 4;

inoculazione del doppio della dose mortale in 12 volte (a intervalli: massimo di 48 ore, minimo di 16 ore) animali 4;

inoculazione del triplo della dose mortale in 24 volte (a intervalli: massimo di 54 ore, minimo di 36 ore) animali 4.

In conclusione, posso dir questo:

Se si uccidono gli animali con iniezione di forti dosi e la morte, però, succede in un tempo abbastanza breve, i fenomeni secretori nelle cellule ipofisarie non presentano gran che di notevole. Tutt'al più, un aumento leggero delle cellule in funzione più attiva.

Se si provoca una morte lenta, con dosi piccole, successive, si riscontra da prima un aumento, poi, una rapida diminuzione nei fenomeni secretori. Questo ultimo fatto incomincia evidente nel periodo premortale e procede raggiungendo il suo massimo nell'ipofisi delle cavie morte.

La inoculazione di una piccola dose è uno stimolo per la secrezione.

Le inoculazioni di piccole dosi fatte in modo che ciascuna intervenga svanito l'effetto di quella pregressa, agiscono tutte alla stessa maniera. Se si succedono, invece, frequenti non è impossibile un'azione di somma.

Inoculando una dose mortale in animali precedentemente trattati con più iniezioni di piccole dosi (4 cavie) non si hanno fatti diversi da quelli che si rilevano per una dose mortale inoculata in animali normali.

VI. — Conclusioni.

Il che fatto, mi è parso che dal complesso delle mie prove, uscisse fuori così concorde il resultato definitivo, che ho abbandonato parecchie esperienze che già avevo incominciato e rinunciato a parecchie altre che avevo in animo di compire.

Ed ho dedotto queste conclusioni: che riassumo schematicamente:

1. (Confermo: che) il lobo anteriore della ipofisi e la porzione anteriore del posteriore, hanno caratteri strutturali di parenchimi funzionanti.

2. (Confermo: che) questi caratteri si manifestano per elementi cellulari un po' diversi nelle due parti per: *a*) rapporti vicendevoli: *b*) morfologia generale; ma, in fondo rassomiglianti per caratteri similari di elementi secretori.

3. Questi caratteri similari di elementi secretori si esplicano, principalmente, con la elaborazione e la eliminazione di due specie bene distinte di prodotti funzionali.

4. Prendendo come carattere generale sistematico il comportamento delle cellule al metodo del *Galeotti* si possono distinguere i due prodotti di secrezione in: *a*) un prodotto che si colora in rosso, a tipo granulare: *b*) un prodotto che si colora in verde, a tipo di plasmosomi.

5. La genesi, l'evoluzione e il comportamento dentro le cellule dei due tipi di secrezione non presenta alcun fatto nuovo che sia diverso dai già notati applicando lo stesso metodo all'istologia di altre cellule a morfologia similare.

6) In ciascuna delle due parti non esiste, essenzialmente, che un solo tipo cellulare. Le cellule così dette: *cromatofile* o *cromatofobe* non sono che le stesse, in funzione attiva o no. I tre tipi comunemente ammessi nelle cellule *cromatofile* non sono, in fondo, che tre momenti di un solo ciclo funzionale.

7. La secrezione per plasmosomi ha costante la tendenza a fondersi in masse omogenee od un poco granulari e constituisce da se medesima la così detta *sostanza colloide.* I granuli, invece, mantengono sempre una spiccata individualità elementare.

8. I due tipi di secrezione reagiscono allo stesso modo alla azione di uno stesso stimolo, pur essendo, ciascuno per sè, un fenomeno indipendente.

9. Il massimo delle attività secretorie (per ambedue i tipi di secrezione) si riscontra negli animali adulti. Non esistono differenze apprezzabili tra gli animali maschi e gli animali femmine.

10. Nei feti a termine, nei neonati, nei giovani, le secrezioni sono assai meno attive di quel che non siano negli adulti.

Un aumento di secrezioni si verifica costantemente quando

il poppante incomincia ad assumere gli alimenti della sua specie.

11. Nelle femmine allattanti, nessun tipo di secrezioni è aumentato sulla norma. Nelle femmine gestanti esiste, invece, un lieve aumento di fenomeni secretori.

12. In animali adulti, maschi e femmine, in cui si provochino influenze sul ricambio materiale, non si notano modificazioni, qualitative o quantitative, dei fenomeni di secrezione.

13. In animali tenuti a digiuno sino a morte per inanizione, si distingue: *a*) un periodo corrispondente a circa $^1/_3$ (il primo terzo) dell'astinenza, in cui è indubbio un lieve aumento di secrezioni: *b*) un periodo corrispondente ai $^2/_3$ terminali di durata dell'astinenza in cui subentra una decrescenza progressiva delle secrezioni.

Negli animali morti di fame non esiste più traccia alcuna di prodotti di secrezione.

14. In animali onnivori, pur che tenuti in buone condizioni e nutriti a sufficienza, non esistono modificazioni, qualitative o quantitative, dei processi secretori in rapporto col tipo del cibo.

15. Influendo in diversi modi sul trofismo e sullo sviluppo di animali giovani, maschi o femmine, presi in via di accrescimento, non si provocano modificazioni sui fenomeni di secrezione, anche quando l'esperimento influisca sfavorevolmente sullo sviluppo dell'animale.

16. Iniezioni di estratto fresco e di nucleoproteide di ipofisi e di tiroide, o di soluzioni di tiroidina, rappresentano uno stimolo sui fenomeni di secrezione; e lo stimolo si comporta, in ogni caso, allo stesso modo.

È possibile seguire una curva funzionale in cui le cellule procedono da uno stato di equilibrio a uno stato di superfunzione e da questo, poi, lentamente, ad uno stato di esaurimento.

17. Iniettando pilocarpina si determina: *a*) in primo tempo, una esuberante attività secretoria: *b*) in secondo tempo, un aumento nel contenuto acqueo dei prodotti di secrezione.

18. Ogni volta che si accumulino nell' organismo, sostanze tossiche di specie endogena o vi se ne iniettino, sperimentalmente, altrettali di specie esogena, si hanno fatti considerevoli in rapporto alla secrezione.

19. Provocando rispettivamente intossicazioni acute e croniche, si ottiene: *a*) nel primo caso: prima, aumento, e, poi, diminuzione di fenomeni secretori in ambo i tipi funzionali: *b*) nel secondo caso: un aumento persistente e progressivo di fenomeni secretori.

Negli animali che soccombono a fenomeni intossicativi, sono cellule con caratteri di elementi in esaurimento.

20. Il siero di sangue di animali intossicati sperimentalmente, per veleni endogeni o per esogeni, transfuso nel circolo di animali normali, provoca, sempre, un aumento conspicuo di fenomeni di secrezione.

* * *

E riassumendo:

A) *Non è vero che l' ipofisi sia un organo rudimentale, destituito di funzione* (*Conclusioni: 1–20*);

B) *la ipofisi ha una funzione; e questa si esplica elaborando un secreto di due tipi* (*Conclusioni: 1-20*);

C) *il secreto non ha apparenze di influire sul trofismo* (*Conclusioni*: *9*, *10*, *11*, *12*, *15*);

D) *il secreto ha una funzione antitossica generica* (*Conclusioni: 18*, *19*, *20*).

Al che aggiungo:

E) che l' aumento di secrezioni provocato dagli estratti o dal nucleoproteide, di ipofisi e di tiroide, concorderebbe nelle grandi linee, con le ipotesi: 1) che l' estratto, o il nucleoproteide, di un parenchima ha una azione stimolante su un parenchima similare: 2) che vi sono rassomiglianze forse, almeno, nel substrato chimico, tra il parenchima tiroideo e il parenchima ipofisario;

F) che il lieve aumento di secrezioni manifestantesi nei primi tempi di un digiuno rigorosamente assoluto, po-

trebbe essere in rapporto col formarsi di sostanze anomale in un ricambio materiale che altri fatti già dimostrano alterato profondamente.

Lavori consultati.

ANDRIEZEN, The morphology origin and evolution of fonction of the pituitares body and its relation to the cerebral nervous system. (Brit. med. Journal, 1894, n. 1724).

BAER, Ueber Entwickelungsgeschichte der Thiere. (Beobachtung und Reflexion, I, s. 104; II, s. 293, 1828–1837).

BALFOUR, A preliminar account of the development of elasmobranch fishes. (Quart. journ. of the micr. Science, 1874, n. 44). — A monography on the development of elasmobranch fishes. London, 1878. — A treatise on the comparative Embriologie, v. II, 1881.

BAZIN, Du système nerveux de la vie animale et de la vie vegetative. (Paris, 1841, sect. III, cap. I, pag. 87).

BENDA, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis Cerebri. (Berlin. klin. Wochenschr., XXXVII, n. 52, 1900). — Ueber den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen des menschlichen Hypophysis Cerebri. (Verhand. der physiol. Gesellsch. zu Berlin. Jahrg., 1899-1900, Sitz. VII, 9 febr. 1900). — Pathologische Anatomie der Hypophysis (in: Handbuch der pathol. Anat. des Nervensyst., herausg. v. FLATAU, JACOBSON und MINOR, Bd. II, cap. XXXIX, s. 1418, 1904).

BERKLEY, The nerve elements of pituitary gland. (John Hopkin's Hosp. Rep., 1864, n. 5).— The finar Anatomy of the infundibular region etc. (Brain, vol. XVII, 1894).

BIDDER, De crani formatione. (Dorpati, 1847).

BIEDL und REINER, Studien ueber Hirncirculation und Hirnoedem. (Pflüger's Archiv. Bd. LXXIII, H. 19, s. 385, 1898).

BOCK, Beschreibung der fünften Nervenpaares und seiner Verbindungen mit anderen Nerven. (Meissen, 1817, s. 66).

BOERHAAVE, Praelectiones academicae in proprias institutiones rei medicae. (Venetiis, MDCCXLVIII, T, II, pag. 300).

BOURGERY, Mémoire sur l'éxtrémité cephalique du grand sympathique dans l'homme et les animaux mammiferes. (C. R. Acad. des Sciences, T. XX, pag. 1014, 7 avril 1845).

BOYCE and BEADLES, A further contribution to the study of the patology of the hypophysis cerebri. Journ. of Pathol. and Bacteriol., 1893, pag. 359).

BRESCHET, Recherches anatomiques et physiologiques sur l'organe de l'ouie. (Paris, 1836).

BUHECKER, Ein Beitrag zur Pathologie und Physiologie der Hypophysis Cerebri. (Strassburg. In. Diss., 1893).

BURCKHARDT, Untersuchungen am Hirn und Geruchsorgan von Triton und Ichthyophys. (Zeitschr. für wiss. Zool. Leipzig. LII, 3, 1891); Das Centralnervensystem von Protopterus annecteus. (Berlin, 1892).

BURDACH, Traité de Physiologie. (Paris, Baillière, 1837, trad. franç.).

CARRIÈRE, Structure et fonctions du corps pituitaire. (Arch. clin. de Bordeaux, II, pag. 589, 1893).

CARUS, Traité élém. d'Anatomie comparée. (Paris, 1835, T. I, § 126).

CASELLI, Influenza della funzione dell'ipofisi sullo sviluppo dell'organismo. (Riv. sperim. di freniatria. Vol. XXVI, pag. 176, 1900). — Sui rapporti funzionali della glandula pituitaria coll'apparecchio tiroparatiroideo. (Ibid. Vol. XXVI, pag. 468, 1900). — Studi anatomici e sperimentali sulla fisiopatologia della ghiandola pituitaria. (Reggio Emilia, Tip. Calderini, 1900).

CHAUSSIER, Exposition sommaire de la structure et des differentes parties de l'encéphale. (Paris, 1807).

CHIARUGI, Sull'esistenza di una gemma bilaterale nell'abbozzo dell'ipofisi dei mammiferi. (Monit. zool, ital., 1894, n. 5). — Di una particolare connessione della parete ventrale del cervello intermedio con l'ectoderma in embrioni di mammiferi. (Ibidem). — Di un organo epiteliale situato al dinanzi della ipofisi e di altri punti relativi allo sviluppo della regione ipofisaria in embrioni di torpedo ocell. (Monit. zool. ital., IX, 2, pag. 37, 1898).

CHOSSAT, Mémoires présentées par divers savants à l'Académie des Sciences de l'Institut de France, VIII, pag. 438).

CLAUS et VAN DER STRICHT, Contribution à l'etude anatomique et clinique de l'acromegalie. (Ann. et Bull. de la Soc. méd. de Gand. Année 1898).

COLLINA, Ricerche sulla origine e considerazioni sul significato della ghiandola pituitaria. (Riv. sperim. di Fren., XXIV, pag. 553, 1898).

COLOMBO, Studio critico sulle granulazioni del protoplasma. (Nuovo raccoglitore medico, n. 1-2, 1904).

COMTE, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine. (Thèse, Lausanne, 1898). — Contribution à l'étude des rapports de l'hypophyse humaine et du corps thyroïde. (Ziegler's Beitr. XXIII, 1, pag. 90, 1898).

CORNING, Ueber einige Entwickelungsvorgänge am Kopfe der Anuren. (Morph. Jahrb., XXVII, 2, 1899).

COULON (DE), Ueber Thyreoidea und Hypophysis der Cretinen. (Virchow's A., CXLVIII, s. 53, 1897).

CYON (VON), Die physiologischen Herzgifte. Pflüger's Arch., Bd. LXXIII, s. 42, 1898; Bd. LXXIV, s. 97, 1898; Bd. LXXVII, s. 215, 1899). — Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. (Pflüger's, A. LXX, s. 127, 1898). — Die Verrichtungen der Hypophyse.

(Pflüger's, A. LXXI, s. 431, 1898; Bd. LXXII, s. 635, 1898; Bd. LXXIII, s. 483, 1898). — Die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse. (Pflüger's Arch., Bd. LXXXI, pag. 267, 1900).

DIEMERBROECK, Anatome corporis humani. (Lugduni, MCLXXXVI, T. II, Cap. VI, pag. 377).

DOHRN, Entstehung und Bedeutung der Hypophysis bei Petromyzon Planerii. (Mittheil. a. d. zool. Stat. zu Neapel, Bd. III, H. 1-2, s. 252, 1882). — Studien zur Ungeschichte des Wirbelthierkörpers. (Ibid.). — Die Entstehung und Bedeutung der Hypophysis bei den Teleostiern. (Ibid.).

DOSTOIEWSKI, Ueber den Bau des Vorderlappens des Hirnanhanges. (Arch. für mikr. Anat., Bd. XXVI, H. 4, s. 592, 1886).

DURSY, Beiträge zur Entwickelungsgeschichte des Hirnanhanges. (Med. Centralbl., 1868, n. 8). — Zur Entwickelungsgeschichte des Kopfes des Menschen und der höheren Wirbelthiere. (Tübingen, 1869).

ECKER, Handwörterbuch der Physiologie, Bd. IV, s. 161.

EMERY, Zur Morphologie der cyclopischen Missbildungen. (Anatomischer Anzeiger, 1893, n. 2).

ERDHEIM, Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea, parathyroidea, und hypophysis. (Ziegler's Beitr., XXXIII, H. 1-2, s. 158, 1903).

FLESCH, Ueber die Hypophysis einiger Säugethiere. (Tagebl. der 57-58 Versamml. deutscher Naturforscher und Aerzte in Magdeburg, 1884, Strassburg, 1885).

FRIEDMANN und MAAS, Ueber Extirpation der Hypophysis Cerebri. (Berlin. klin. Wochenschr., XXXVII, 52, 1900).

FRORIEP, Kopftheil der Chorda dorsalis bei menschlichen Embryonen. Henle's Festgabe. (Bonn. 1882, s. 26).

GAGLIO, Ricerche sperimentali sulle rane intorno alla funzione della ipofisi del cervello. (R. Accad. Peloritana, Messina, 18 maggio 1900) e Ricerche di fisiol. e di sc. affini dedic. al prof. Luciani. (Milano, 1900).

GALENOU, Apanta. Galēnou peri kreias tōn en anthrōpon sōmati moriōn, logos I, kef. d, Kühn. (Lipsiae, 1822, T. III, pag. 693).

GALEOTTI, Beitrag zur Kenntniss der Sekretionserscheinungen in der Epithelzellen der Schilddrüse. (Arch. f. mikr. Anat., Bd. XLVIII, s. 305, 1896).

GALL, Sur les fonctions du cerveau. (Paris, Boucher, 1825, T. VI).

GATTA, Sulla distruzione della ghiandola pituitaria e tiroide. (Gazz. d. Osped., 1896, n. 146).

GAUPP, Ueber die Anlage der Hypophysis bei Saurien. (Arch. f. mikr. Anat. XLII, H. 3, s. 569, 1893).

GEMELLI, Contributo alla conoscenza sulla struttura della ghiandola pituitaria nei mammiferi. (Boll. d. Soc. medico-chir. di Pavia, 1900, n. 4,

pag. 231). — Nuove ricerche sull'anatomia e sulla embriologia dell'ipofisi. (Idem, 1903, n. 3, pag. 117).

GOETTE, Kürze Mittheilungen aus der Entwichelungsgeschichte der Unke. (Leipzig, 1875). — Ueber die Entstehung und die Homologien des Hirnhanhanges. (Zool. Anzeiger, 1883).

GORONOWITICH, Das Gehirn und die Cranialnerven von Acipenser ruthenus. (Morphol. Jahrb., 1883, Bd. XVIII).

GUERRI, Ricerche sui rapporti fra la tasca di Rathke e la tasca di Seessel negli uccelli. (Annali della Fac. di Medic. di Perugia, XII, 1-2, pag. 10, 1900).

GUERRINI, Dell'azione dei nucleoproteidi sulle cellule del parenchima epatico. (Rif. med., XIX, n. 26, 1903). — Di un siero emolitico ed emotossico ottenuto per iniezione di nucleoproteide. (Riv. crit. di clin. med., IV, 36, 1903). — Dell'azione del nucleoproteide di sangue eterogeneo sul numero e la proporzione dei globuli rossi e dei globuli bianchi. (Gazz. d. osped. e d. cliniche, 1903, n. 80).

HALLER, Untersuchungen ueber die Hypophyse und die Infundibularorgane. (Morphol. Jahrb., XXV, 2, s. 31, 1898).

HENLE, Ueber das Gewebe der Nebenniere und des Hypophysis. (Zeitschr. f. rat. Med., 1865).

HIRZEL, Untersuchungen ueber die Verbindungen des sympathischen Nerven mit Hirnnerven. (Zeitschr. f. Physiol., I, 2, 1825).

HIS, Untersuchungen ueber die erste Anlage der Wirbelthierleiber. (Leipzig; 1868, s. 184).

HOFFMANN, Zur Ontogenie der Knochenfische, Cap. X. (Arch. f. mikr. Anat., XXIII, s. 95, 1884). — Weitere Untersuchungen zur Entwickelungsgeschichte der Reptilien. (Morph. Jahrb., II, 1885) — Beiträge zur Entwickelungsgeschichte der Selachii. (Morph. Jahrb., XXIV, s. 209, 1896).

HOFMEISTER, Zur Physiologie der Schilddrüse. (Fortschr. der Med., X, s. 121, 1892). — Experimentelle Untersuchungen ueber die Folgen der Schilddrüsenverlust. (Beitr. zur klin. Chir., s. XI, s. 441, 1894).

HORR, Contribution to the embriology of the lizard. (Journ. of Morphol. I, 1887).

HORSLEY, On the fonction of the thyroid gland. (Proceed. of the r. Soc. of London, 11th. dec. 1884) — Relation of the thyroid gland to general nutrition. (Lancet, 1886, I, 1, pag. 3). — Further researches into the fonction of the thyroid gland and into the pathological state produced by removal of the same. (Proc. of the r. Soc. of London, 7th jan. 1886). — Die Function der Schilddrüse. (Int. Beitr. zur wiss. Med., 1891).

HOWELL, The physiological effects of extracts of the hypophisis cerebri. (The journal of experim. Med. III, 2, pag. 215, 1898).

HERLDLICKA, Dimensions of the normal pituitary fossa or sella turcica in

the white and the negro races. (Arch. of neurol. and psychopathol., 1899, s. 679).

HUSCKHE, Schädel Hirn und Seele des Menschen und der Thiere. (Jena, 1854, s. 105).

JAEGERSKIÖLD, Notes sur le development du corps pituitaire chez la couleuvre. (Verhandl. d. biol. Vereins in Stockholm, II, 8, 1880).

JOHNSON and SCHELDON LILIAN, Notes on the development of the nerves (triton cristatus). (Quart. journ. of micr. Science, XXVI, 4, pag. 573).

JULIN, Étude sur l'hypophyse des Ascidies et sur ler organes qui l'avoisinent. (Bull. de l'Acad. r. Belgique, s. 3, Année L, T. I, pag. 151-395, 1881).

KLIPPEL et VIGOROUX, Angiocolite chronique et insuffisance hépatique avec symptomes d'acromégalie. (Prèsse médicale, 1903, n. 23).

KÖLLIKER, Entwickelungsgeschichte des Menschen und der hoheren Thiere. Leipzig, 1879, 2 Aufl. — Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Bd. II, H. 2, s. 603, 1896.

KRAUSHAAR, Entwickelung der Hypophysis und Epiphysis bei Nagethieren. (Zeitschr. f. wiss. Zool., 1885, s. 79).

KUPFFER (VON), Mittheilungen zur Entwickelung des Kopfes bei Acipenser Sturio. (Sitzungsb. d. Gesell. f. Morph. und Phys. München., Bd. VII, s. 117, 1891).— Entwickelungsgeschichte des Kopfes. (Ergebnisse der Anat. und Entwick., Bd. II, 1892).— Studien z. vergleichenden Entwickel. der Kopfes der Kranioten, H. 1, s. 77, 1893. — Die Entwickelung von Petromyzon Planerii. (Sitz. d. k. Bayer Ak. d. Wissensch. München, 1894). — Die Deutung des Hirnanhanges (Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. und Physiol., 1894, H. 1-2, s. 59).

LANGEN, De Hypophisis cerebri disquisitione microscopica. Dissertatio inauguralis. (Bonnae, 1864).

LAUNOIS, Les cellules sidérophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte. (C. R. de la Soc. de Biol., 4 avril 1903) — et MULON, Les cellules cyanophiles de l'hypophise chez la femme enceinte. (Ibidem). — Étude sur l'hypophyse humaine à la fin de la gestation. (Annales de gynecol. et d'Obst., XXXI, s. 2, T. I, pag. 2, 1904).

LECHE, Ueber einige Entwickelungstadien der Hypophysis Cerebri (Erinaceus). (Biolog. Foereninges Förhandlingar., Bd. I, dec. 1888, n. 3, s. 58),

LEONHARDT, Experimentelle Untersuchungen ueber die Bedeutung der Schilddrüse fur das Wachsthum im Organismus. (Virchow's Arch., CXLIX, 1897).

LIEGEOIS, Des glandes vasculaires sanguignes. (Paris, 1860. Thèse).

LIEUTAND, Anatomie historique et practique. (Paris 1776, T. I, pag. 585).

LITTRE, Observation sur la glande pituitaire d'un homme. (Memoires de l'Acad. r. des Sciences, Année 1707, Paris, 1730, pag. 125).

LIVON, Sécretions internes. (C. R. de la Soc. de Biol. 22-29 janv. 1898). — Corps pituitaire et tension sanguine. (Idem, 4 mars 1899).

Lo Monaco e van Rymberck, Sulla funzione dell'ipofisi cerebrale. (Rendic. d. Accad. dei Lincei, vol. X, sem. 1, 1901 e Riv. mens. di neuropatol., 1901, n. 10).

Lothringer, Untersuchungen an der Hypophyse einiger Saugethiere und des Menschen. (Arch. f. mikr. Anat., XXVIII, s. 257, 1886).

Luciani, Fisiologia del digiuno. (Pubblicaz. d. r. Istit. Super. Firenze, 1889).

Lundborg, Die Entwickelung der Hypophysis bei Knochenfischen und Amphibien. (Zool. Jahrb. VII, 1894).

Luschka, Der Hirnanhang und die Steissdrüse des Menschen. (Berlin, 1860, s. 31).

Lusena, Sulla patogenesi del morbo di Basedow. (Cronaca della Clin. med. di Genova, 1897).

Magendie, Recherches physiologiques et cliniques sur les liquides cephalo-rachidiens. (Paris, 1842).

Mairet et Bosc, Recherches sur les effets de la glande pituitaire administrée aux animaux, à l'homme sain et à l'epiléptique. (C. R. Soc. de Biol., 28 mars 1896).

Marie et Marinesco, Sur l'anatomie pathol. de l'Acromégalie. (Arch. de Méd. expérim., 1 juillet 1891, n. 4).

Meckel, Manuel d'Anatomie. (Paris, 1825, T. 2, pag. 636).

Meyer, Trattato di Anatomia (trad. Albini). (Milano, 1867, pag. 408).

Mihalkowichs, Wirbelseite und Hirnanhang. (Arch. f. mikr. Anat., XI, s. 389, 1874). — Entwickelung des Gehirnanhanges. (Cbl. für med. Wissensch., Bd. XI, n 20, 1874). — Entwickelung des Gehirns., 4 Aufl., 1877, s. 83).

Miklucho Maclay, Beitr. zur vergl. Anat. des Gehirns. (Zeitschr. f. Naturwiss., 1868, s. 554).— Beiträge zur vergleichende Neurologie der Wirbelthiere, 1870, s. 39.

Minot, Lehrbuch der Entwickelung der Menschen, 1877, s. 449. — Human Embriology, 1892.

Monro, Observations on the structure and fonctions of the nervous system. (Edinburgh, 1783).

Morgagni, Adversaria anatomica omnia (Venetiis MDCCLXIV, Animadv. XXV, Adv. VI, pag. 207).

Mosso, Un venin dans le saug des muredines. (Arch. ital. de Biol., T. X, pag. 141, 1888).

Müller, Ueber Entwickelung und Bau der Hypophysis und des Processus Infundibuli. (Zeitschr. f. Naturwiss., Bd. VI, s. 354, 1870).

Negri, Di una fine particolarità di struttura delle cellule delle ghiandole dei mammiferi. (Boll. d. Soc. medico-chir. di Pavia, 1891).

Oliver and Schäfer, On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. (Journ. of Physiol. XVIII, pag. 277, 1895).

ORR, Contribution to the embriology of the lizard. (Journal of morphol., I, 1887).

ORRÙ, Sullo sviluppo dell'ipofisi. (Internat. Monatschr. für Anat. und Physiol., XVII, 10-12, pag. 424, 1900).

OSBORNE and VINCENT, A contribution to the study of the pituitary body. (British med. Journ., 1900, n. 2044).

PALFINO, Anatomia chirurgica corretta, riformata ecc. da A. Petit. (Venezia, 1758, T. III, p. VII, cap. 5, pag. 110).

PENSA, Sopra una fine particolarità di struttura di alcune cellule delle capsule surrenali. (Boll. della Soc. medico-chir. di Pavia, 1899).

PEREMESCHKO, Ueber den Bau des Hirnanhanges. (Virchow's A., XXXVIII, s. 429, 1867; Cbl. für d. med. Wissensch., N. s. 753, 1866).

PICCOLHOMINI, Anatomicae praelectiones. (Romae, MDCXXXVI, Lib. V, Lectio II).

PISENTI, Sulla interpretazione da darsi ad alcune particolarità istologiche della glandula pituitaria. (Gazz. d. Osped. e d. Clin., XVI, n. 50, 1895).

PISENTI e VIOLA, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Hypophyse und bezuglich der Verhältnisse zwischen Hirnanhang und Schilddrüse. (Cbl. f. die med. Wissensch., 1890, n. 25-26). — Contributo all'istologia normale e patologica della glandula pituitaria. (Lav. dell'Inst. Anatomopatol. dell'Univ. di Perugia, II, 2, pag. 103, 1890).

RABL. RÜCKHARD, Die gegenseitigen Verhältnisse der Chorda Hypophysis etc. (Morphol. Jahrb. VI, 1880).— Das Gehirn der Knochenfische, und seine Anhangsgebilde. (Arch. f. Anat. und. Physiol., Anat. Abth., 1883).

RAMON Y CAJAL, Alcunes contribuciones al conocimiento de los ganglios del encefalo. (Anales de la Soc. espan. de historia natur., s. 3, T. VII, 1894).

RATH, Beitrag zur Symptomenlehre der Geschwülste der Hypophysis Cerebri. (Gräfe's Arch.. XXXIV, 4, s. 81).

RATHKE, Ueber die Entstehung der Glandula pituitaria. (Arch. f. Anat. und Physiol., 1838, s. 482) — Nachträgliche Bemerkungen zu dem Aufsatze ueber die Entstehung der Glandula Pituitaria. (Virchow's A., 1839, s. 227). — Entwickelungsgeschichte der Natter. (Königsberg, 1839). — Entwickelung der Schildkröte. (Braunschweig, 1848, s. 29). — Entwickelung der Wirbelthiere. (Leipzig, 1861, s. 100).

REICHERT, Das Entwickelungsleben im Wirbelthierreich. (Berlin, 1840, S. 179). — Der Bau des menschlichen Gehirns. (Abth. II, s. 18. Leipzig, 1861). — Ueber das vordere Ende der Chorda dorsalis frühezeitiger Heifischembryonen. (Sitzungsber. d. Gesellsch. naturf. Fr., 1878, s. 161).

REIGHARD, The development of the hypophysis. (Ann. Sc., 1901).

Reissner, Der Bau des centralen Nervensystems der ungerchwänzten Batrachier. (Dorpat, 1864).

Retzius, Das Gehirn von Mixine. (Biol. Untersuch., V., 1893).

Rogowitsch, Zur Physiologie der Schilddrüse. (Cbl. f. die med. Wiss., 1886, n. 30, s. 530). — Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. (Ziegler's Beitr., N. 4, 1888). — Sur les effects de l'ablation du corps tyroïde chez les animaux. (Arch. de Physiol. norm. et pathol., 1888, pag. 419).

Rosenblatt, Sur les causes de la mort des animaux thyreoidectomisés. (Archives des Sciences biologiques de Saint Petersburg, III, 1, pag. 53, 1894).

Rossi, Sullo sviluppo dell'ipofisi e sui rapporti primitivi della corda dorsale e dell'intestino. (Lo Sperimentale, 1900, n. 2, pag. 133). — Sulla struttura della ipofisi e sulla esistenza di una ghiandola infundibulare nei mammiferi. (Monit. Zool., anno XV, 1, pag. 9, 1904).

Saint Remy, Contribution à l'histologie de l'hypophyse. (C. R. Acad. des Sciences, 28 mars 1892 e Arch. de Biol., XII, 3, pag. 425, 1892). — Sur la signification morphologique de la poche pharingienne de Seessel. (C. R. de la Soc. de Biol., tome II, pag. 10, 1895). — Recherches sur le diverticulum pharing. de Seessel. (Arch. d'anat. micr., I, 1, 1897).

Salzer, Zur Entwickelung der Hypophise bei Säugern. (Arch. f. mikr. Anat., LI, 1897).

Santorini, Observationes anatomicae. (Venetiis, 1724, cap. III, § XXIII, pag. 70).

Schäfer and Svale Vincent, On the action of extract of pituitary iniected intravenously. (Proceed. of the physiolog. Soc., 18th march 1899 e Journal of Physiol.. XXV, 1, 1899).

Schiff, Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis und Thyreoideapräparate. (K. k. Gesellsch. d. Aerzte. Wien, 19 febr. 1897 e Zeitschr. f. klin. Med., XXXII, 1897). — Hypophysis und Thyroidea in ihrer Einwirkung auf den menschlichen Stoffwechsel. (Wien. klin. Woch., X, 12, 1897).

Schmidt, Beiträge zur Entwickelungsgeschichte des Gehirns. (Zeitschr. f. wiss. Zool., XI, s. 51, 1882).

Schnitzler und Ewald, Ueber das Vorkommen des Thyreoioidins in menschlichen Körper. (Wien. klin. Woch., IX, 29, 1896).

Schönemann, Hypophysis und Thyroidea. (Virchow's Arch., CXXIX, 2, 1, 310, 1892).

Scott, Beiträge zur Entwickelungsgeschichte der Petromizonten. (Morph. Jahrb., VII, 1881). — Note on the development of the Petromyzon. (Journ. of Morphol., 1887, pag. 264).

Seessel, Zur Entwickelung des Vorderdarm. (Arch. f. Anat. und Entwickel., 1877, s. 449).

SOEMMERING, De basi encephali et originibus nervorum e cranio egredientium. (Gottinga, 1778).

SPIGELI, Opera omnia. (Amstelodami, MDCXLV, Lib. X, Cap. IV, pag. 290).

STIEDA, Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. (Ziegler's Beitr., VII, S. 537, 1889). — Studien ueber das centrale Nervensystem der Knochenfische. (Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. XVIII, s. 285). — Ueber den Bau des centralen Nervensystem des Axolot. (Idem, XXV, s. 285). — Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. (Ziegler's Beitr., VII, s. 537, 1889).

STUDNICKA, Einige Bemerk. zur Histologia der Hypophysis Cerebri. (Sitzungsb. d. k. Böhm. Gesellsch. d. Wissensch. Prag, 5 juli 1901).

TIBERTI, Sekretionserscheinungen in den Nebennieren der Amphibien. (Ziegler's Beitr., XXXVI, s. 177, 1904).

TIEDEMANN, Sur la part que le nerf grand sympathique prend aux fonctions des organes des sens. (Journ. compl. du dict. des sc. méd., vol. XXIII, pag. 118, 1825).

THORN, Untersuchungen ueber die normale und pathologische Hypophysis Cerebri des Menschen. (Arch. für mikr. Anat., LVII, s. 632, 1901).

TIZZONI e CENTANNI, Sugli effetti remoti della tiroidectomia nel cane. (Arch. per le sc. med., XIV, 3, 1890).

TODARO, Sur l'épyphyse et l'hypophysis des Ascidiae. (Arch. de Biol., 1881).

TRAINA, Ricerche sperimentali sul sistema nervoso negli animali tireoprivi. (Policlinico (Med.), anno V, 10, 1898).

VALENTI, Sulla origine e sul significato della ipofisi. (Atti dell'Accademia medico-chirurgica di Perugia, VII, 4, pag. 193, 1893; e: Annali dell'Università.di Perugia, nuova serie, VI, pag. 117, 1894; Monitore Zoologico, 1895; Processi verbali della Società toscana di scienze naturali, 3 marzo 1895; Atti dell'Accademia medico-chirurgica di Perugia, VII, 4, 1895). — Sopra la piega faringea. (Monitore Zoologico italiano, IX, 3, 1898).

VASSALE e SACCHI, Sulla distruzione della ghiandola pituitaria. (Riv. sperim. di fren., XVIII, s. 525, 1892). — Ulteriori esperienze sulla ghiandola pituitaria. (Idem, 1894).

VESALIO, De corporis humani fabrica. (Basil., MDLV, Lib. VII, Cap. XI).

VIEUSSENS, Nevrographia universalis. (Lugduni, MDCLXXXV, Lib. I, Cap. IX, pag. 5).

VIRCHOW, Die krankhaften Geschwülste, Bd. III, s. 85, 1862.

VOGEL, Von der Bedeutung der Hirnanhänge. (Wurzburg, 1828).

WENZEL, Observations sur le cervelet et sur les diverses parties du cerveau dans les épileptiques. Trad. par Bacton. (Paris, 1861).

WIEDERSHEIM, Senescenza filogenetica. (Riv. di scienze biol., anno 1, vol. I, fasc. 4, pag. 241, 1900).

WINSLOW, Esposizione anatomica della struttura del corpo umano. Tradotta dal francese. (Venezia, 1747, tomo II, pag. 100).

WILLIS, Cerebri anatome, cui accessit nervorum descriptio et usus. (Amstelodami, MDCLXV, Cap. XII, pag. 107).

WOLFF, Zur Histologie der Hypophysis der normalen und paralitischen Gehirns. (In. Diss. Würzburg, 1897).

ZANIER, Contributo alla fisiologia del protoplasma. (Bull. della Soc. Veneto-trentina di sc. natur., VI, pag. 63, 1896). — I bioblasti di Altmann negli stati di attività e di riposo. (Gazz. d. Osped. e d. Clin., XVII, n. 30, pag. 315).

Spiegazione delle Tavole.

TAVOLA XXVI.

Fig. 1. — Cane. Piccole goccie di *sostanza colloide* (secrezione per plasmosomi).

Fig. 2. — Cane. *Sostanza colloide* in accumulo compatto (idem, idem).

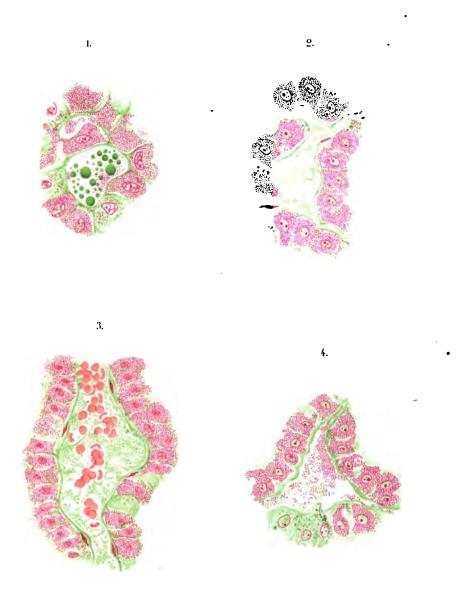
Fig. 3. — Cane. *Sostanza colloide* entro un piccolo vaso sanguigno.

Fig. 4. — Cane. Prodotti dei due tipi di secrezione (per plasmosomi, per granuli) entro un piccolo linfatico.

TAVOLA XXVII.

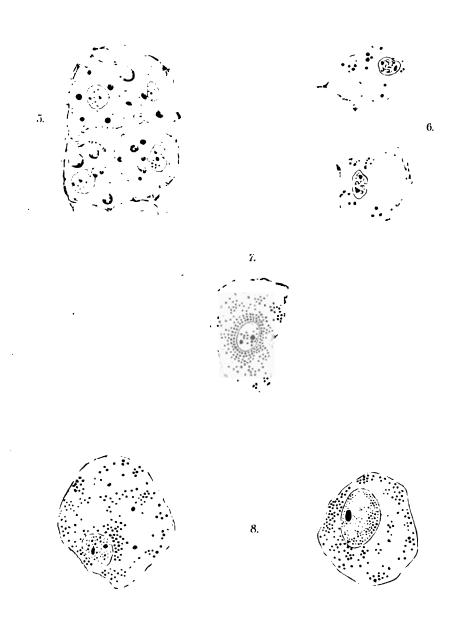
Fig. 5-6. — Cane. Disposizioni endocellulari di elementi di secrezione a tipo di plasmosomi (*sostanza colloide*).

Fig. 7. — Coniglio. Cellule in stato di semi-esaurimento.

Fig. 8. — Cane. Idem, idem. Aspetto delle cellule dopo l'azione di pilocarpina, somministrata in dose cospicua.

G. Guerrini. — *Sulla funzione della ipofisi*

L'Aut. dis.

G. Guerrini. — *Sulla funzione della ipofisi*

L'Aut. dis.

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica dell' Università di Torino
diretto dal Prof. P. Foà].

CONTRIBUTO AL PROCESSO DI CALCIFICAZIONE DEI VASI DELL' ENCEFALO.

(Con due tavole).

Dott. FERRUCCIO VANZETTI, Assistente.

La conoscenza del processo di calcificazione dei vasi sanguigni ci fa oggi ritenere, che il depositarsi dei sali di calce nelle tonache vascolari sia solitamente legato alla sclerosi e alla ateroma, di cui la calcificazione viene a rappresentare una delle fasi terminali. I vasi cerebrali rappresentano per comune consenso una delle sedi preferite di questa affezione ed anzi secondo *Rokitanski* occuperebbero a tale riguardo il primo posto: infatti al tavolo anatomico, sezionando il cervello di individui di una certa età, è dato di incontrare con notevole frequenza le caratteristiche lesioni del processo arteriosclerotico e ateromatoso, sia che esso colpisca i grossi tronchi della base, sia che risieda piuttosto nelle diramazioni intracerebrali di esso. Ed è noto che in questi casi le arterie si presentano, per minore o maggiore estensione, rigide, tortuose, irregolarmente dilatate, con pareti ispessite e dure e lume ora ristretto ora ampliato e che la loro superficie interna, specie nei punti di diramazione, mostra delle salienze opache, giallastre, ora soltanto fibrose altra volta invece rammollite e calcificate. A questo reperto macroscopico corrisponde un quadro istologico ben definito, che mostra nei di-

versi elementi della parete vascolare i varii processi regressivi e progressivi, che stanno a base della arteriosclerosi e dello ateroma; la calcificazione, in armonia ad una nota legge di patologia generale, sarebbe l'espressione di uno degli ultimi stadi del processo, quando i punti colpiti dal fatto degenerativo sono più gravemente lesi nella loro integrità anatomica. Così la deposizione dei sali di calce si verificherebbe in quelle parti delle tonache arteriose, che sono cadute in preda alla degenerazione jalina, alla degenerazione grassa, alla necrosi ecc.

Una forma ben più rara di calcificazione dei vasi cerebrali è offerta da quei casi, in cui per il sopravvenire di una rapida distruzione delle ossa dello scheletro, vengono a liberarsi tumultuosamente grandi quantità di sali di calce, i quali dalle loro sedi originarie sono allora metastaticamente trasportati nei vari visceri dell'organismo. Per attenerci più particolarmente al sistema nervoso, ricorderò qui un lavoro di *Virchow* [1], che già nel principio del suo archivio riferiva con alcune calcificazioni dello stomaco e dei polmoni, dovute a lesioni delle ossa del corpo, anche un caso in cui l'alterazione s'era localizzata nei vasi del cervello: trattavasi d'un giovane di 26 anni affetto da estesa carie tubercolare dello sterno, della colonna vertebrale e delle ossa della gamba e che al tavolo anatomico presentava il cervello cosparso di numerosi filamenti e corpicciuoli duri come pietra, corrispondenti ai vasi cerebrali calcificati. Poco dopo *Virchow* [2] ritornava sull'argomento con un altro contributo riguardante una donna di 65 anni fin dalla giovinezza demente, in cui nella sostanza midollare degli emisferi cerebrali si trovava una estesa calcificazione dell'apparato arterioso; in questo caso *Virchow* non trovò una vera carie o distruzione ossea ma un grande assottigliamento della calotta cranica, che andava fin quasi alla scomparsa della diploe. Egli insiste egualmente nel concetto, che anche in questo caso si avesse a trattare di un processo metastatico dovuto al riassorbimento dei sali di calce

---

[1] R. Virchow, *Kalk-metastasen*. (Virchow's Archiv, Bd. V, Hf. I).
[2] R. Virchow, *Kalk-metastasen*. (Virchow's Archiv, Bd. IX, Hf. IV).

dello scheletro. È però probabile che esso sia piuttosto da ascriversi ad altri momenti e ad un gruppo di affezioni che ora studieremo.

In seguito, infatti, l'assidua indagine istologica metteva in luce nuovi casi di calcificazione del cervello svoltisi indipendentemente da una endoarterite deformante e da un processo metastatico di sali calcari. In un attento esame della letteratura mi fu dato di raccogliere qualche lavoro, che per quanto talora incerto e manchevole mi pare però si possa riferire a quest' argomento.

Simon riporta nell'*Archivio di Virchow* (1) l'osservazione di una donna di 69 anni, che fin dalla nascita presentava un idiotismo di grado moderato, a cui negli ultimi tempi s' era aggiunto uno stato di pazzia. Al tavolo anatomico sorprendeva la straordinaria piccolezza di volume del cervello prodotta da una forte diminuzione del diametro perpendicolare associata a mancanza delle circonvoluzioni dell' insula del *Reil* e a piccolezza di molte altre lesioni, riferibili ad anomalie di prima formazione. Oltre a questo però si trovava nella sostanza bianca degli emisferi cerebellari — che al contrario dei cerebrali per volume e forma apparivano normali — due focolai del diametro di 1 a 2 cent. di colorito giallastro, ben circoscritti dal tessuto circostante, che lasciavano palpare dei punti più consistenti ed accuminati, quasi fossero dei piccoli aghi. All'esame istologico *Simon* potè riconoscere che questi punti corrispondevano ad altrettanti vasi colpiti da un processo di calcificazione, il quale anche microscopicamente si limitava alla parte centrale del cervelletto senza estendersi nè alla sostanza grigia nè alla massa cerebrale. La disposizione e l'aspetto dei grossi vasi della base appariva normale ed immune da lesioni ateromatose. L'A. non si sofferma a parlare dello stato dello scheletro nè tenta di dare spiegazioni sulla singolare alterazione del cervelletto.

Precedente a questo ed ancor più incompleto è il caso

---

(1) SIMON, *Ausgedehute Verkalkung der Hirngefässe bei einer Idioten.* (Virchow's Archiv, Bd. 55, Hf. IV).

di *Bamberger* [1] riguardante una donna di 34 anni già da tempo maniaca con accessi epilettiformi, che anatomicamente presentava calcificazione dei vasi del cervello specie nel nucleo striato. *Rokitansky*, che riporta il caso, assomiglia questo processo a quello della sabbia cerebrale della pineale.

Poco dopo *Lumimoff* [2] studiando il sistema nervoso di individui affetti da paralisi progressiva trovò fra le altre alterazioni vasali, quali l'aumento dei nuclei, ispessimento della parete ecc., anche la presenza di ammassi calcari nelle tonache arteriose: questo reperto però fu notato dall'A. soltanto in due casi sopra 14 ed è accennato fuggevolmente senza darvi particolare importanza nè adeguata spiegazione.

Più chiaro e meglio studiato è il caso di *Holschewnikoff* [3] praticato sopra il cervello di una donna di 68 anni, che durante la vita non aveva sofferto disturbi cerebrali, nè particolari sintomi nervosi. L'A. trovò in alcune parti dell'encefalo e specie nel nucleo lenticolare, delle aree grigiastre, consistenti, della grandezza di una testa di spillo, che al tatto mostravano contenere delle masse calcari. Nei tagli istologici si dimostrò che queste masse erano in rapporto coi vasi sanguigni e che secondo l'A. erano date da sostanza jalina venuta a calcificare. *Holschewnikoff* ricollega la questione della produzione della sostanza jalina ai disturbi locali del circolo sanguigno, in causa della compressione esercitata dal tumore del cervelletto e fa risalire l'origine di questa sostanza alla attività delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni.

Alcuni anni dopo *Mallory* [4] ebbe pure occasione di esaminare nell'istituto patologico di Chiari un caso di calcificazione del cervello presentatosi in una donna affetta da morbo

---

(1) Cit. da Rokitanski, *Pathologische Anatomie*, Bd. II.

(2) Lumimoff, *Studien über die Veränderung des geweblichen und deren Hergang bei der progressiven Paralyse der Irren.* (Virchow's Archiv, Bd. 57, Hf. III).

(3) Holschewnikoff, *Ueber hyaline Degeneration der Hirngefässe.* (Virchow's Archiv, Bd. 112).

(4) Mallory F. B., *A contribution to the study of calcareous concretions in the brain.* (The Journal of Pathology and Bacteriology. Edinburgh and London, november 1894).

di *Brigth* e morta per una intercorrente pneumonite; anche questa non aveva offerto dal lato clinico alcuna sindrome nervosa.

Anatomicamente, oltre una nefrite parenchimatosa cronica e le note di una endoarterite deformante, si rinvennero le arterie ed i capillari del cervello e specie del cervelletto rigidi, duri, calcificati e all'esame istologico si trovarono le loro pareti infiltrate da abbondante quantità di una sostanza omogenea, rifrangente, che *Mallory* ascrive alla sostanza colloide. Secondo l'A. si tratterebbe quindi di un deposito di sostanza colloide nelle pareti vasali e successivamente di una impregnazione di questa sostanza per parte dei sali di calce.

Infine *Hansemann* (1) riferì di recente al congresso della Società tedesca di patologia la storia clinica e anatomo-patologica di un giovane di 28 anni, che dopo un'affezione reumatica aveva presentato disturbi della parola, progressivo strabismo e formazione di una cateratta e che nelle settimane precedenti la morte era stato assalito da accessi convulsivi con trisma, cianosi e perdita della coscienza. L'esito letale era avvenuto per intercorrente pneumonite da aspirazione. Il reperto più interessante era dato dal cervello, il quale nella sostanza bianca degli emisferi presentava delle aree giallastre rammollite, da cui sporgevano dei filamenti rigidi e appuntiti; nella sostanza grigia e nel cervelletto non si riconosceva invece alcuna alterazione. All'esame istologico l'A. trovò che le aree giallastre corrispondevano ad altrettanti focolai di encefalomalacia e che i filamenti rigidi erano capillari o piccole arterie in preda a calcificazione. *Hansemann* non è d'accordo con *Mallory* sulla precedente degenerazione colloide dei vasi e dubita che essa non sia necessariamente uno stadio anteriore alla calcificazione, ma che questa possa in parte svolgersi indipendentemente dalla prima.

Per ultimo, mentre questo lavoro era già in corso, ven-

---

(1) HANSEMANN, *Ein casuistischer Beitrag zur Verkalkung der Gehirngefässe*. (Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. September 1899).

nero da *Pick* [1] comunicate in una breve nota preventiva alcune osservazioni sulla patogenesi della tetania e messe in rapporto alla calcificazione dei vasi cerebrali: la nota è molto succinta e riguarda più la forma clinica che la anatomo-patologica.

Da questa rapida esposizione, che riassume i casi segnati nella letteratura, appare non solo la rarità di questo singolare processo e la incertezza della sua forma clinica, ma anche la diversità del quadro anatomo-patologico e la divergenza delle opinioni sulla sua interpretazione patogenetica.

Nello scorso anno scolastico ebbi occasione di sezionare nell'istituto di anatomia patologica di Torino due interessanti casi di calcificazione dei vasi cerebrali e sebbene per localizzazione ed intensità alquanto diversi, pure nella loro essenza riferibili allo stesso processo. La liberalità del mio Maestro mi concesse di studiarli ed esporli.

Battista P., d'anni 48, nativo d'un paese alpestre della provincia di Torino, non presenta nè ereditarietà nè lues: pare non abbia sofferto gravi malattie, ma su questo punto e particolarmente sulla sua infanzia e sul suo sviluppo intellettuale non si hanno esatte notizie. Nell'inverno del 1887 fu travolto da una valanga di neve, sotto la quale rimase sepolto per molte ore: reso possibile il salvataggio, il Battista dopo mezza giornata fu ritrovato e trasportato incosciente alla propria casa: si riebbe poco dopo senza che il medico avesse a riscontrare lesioni degne di nota e pochi giorni appresso potè tornare al consueto lavoro. Passati alcuni mesi il paziente cominciò ad accusare un po' di senso di stanchezza agli arti inferiori, disturbi nell'incesso, obnubilamento dell'intelligenza, alterazioni visive e altri fenomeni prevalentemente di indole nervosa e psichica. Questi andarono lentamente accentuandosi finchè 2 anni dopo fu ricoverato nell'Ospedale del Cottolengo nella sezione diretta dal prof. *Negro*. Dalla storia clinica risultano le seguenti condizioni: anisocoria pupillare con conservazione del riflesso alla luce e alla accomodazione. Paresi dei muscoli retto superiore e piccolo obliquo di sinistra: visus normale. Leggera paresi pure del facciale inferiore: non esiste il fenomeno del *Trousseau* nè del *Chvosteck*. La motilità dell'arto inferiore di destra ed un po' anche del superiore è alquanto indebolita per paresi

(1) PICK A., *Weiterer Beitrag zur Pathologie der Tetanie nebst einer Bemerkung zur Chemie verkalkter Hirngefässe.* (Neurologisches Centralblatt, 1903, No. 16).

dei rispettivi muscoli e l'incesso ne è un po' difficoltato e assomiglia a quello degli emiplegici con contrattura: i riflessi tendinei sono esagerati: il tono dei muscoli della gamba e braccio destro è fortemente aumentato: diminuiti i riflessi cutanei. Qualche rara mioclonia fascicolare in questi territori muscolari. A quando a quando, specie dietro stati emotivi, intervengono degli accessi spasmodici, talora generalizzati, più spesso limitati ad alcuni distretti e consistenti in un movimento rotatorio del capo verso destra con deviazione coniugata degli occhi e flessione del tronco in avanti, come nel tic di *Salaam*. La fisionomia del paziente ricorda quella degli ammalati di paralisi bulbare: lo stato psichico è demenziale: la parola lenta, incerta, quasi scandente. Nessuna alterazione trofica. Durante la degenza all' ospedale le condizioni descritte non mutarono il loro tipo generale e solo andarono un po' accentuandosi. Qualche anno dopo insorsero poi febbre, tosse ed altri sintomi polmonari, che in pochi mesi condussero l'ammalato a morte. Il cadavere fu trasportato all'istituto patologico del prof. *Foà* e l'autopsia mi diede il seguente reperto.

Rigidità cadaverica in parte persistente: manca ogni segno esterno di putrefazione: regolare e solido lo sviluppo scheletrico: scarso il pannicolo adiposo sottocutaneo. Aperta la cavità cranica, si riscontra assolutamente normale lo spessore delle ossa della volta e della base, nè si nota in alcun punto traccia di usura o di carie. La dura madre si stacca facilmente dalla faccia interna della volta e si presenta bianca madreperlacea e non tesa. Le pie meningi pure sono facilmente svolgibili e mantengono la sottigliezza e la trasparenza normale. I grossi vasi del circolo del *Willis* e le diramazioni, che si staccano da questo, appariscono uniformemente sottili, trasparenti ed elastiche: anche seguendo per buon tratto un tronco arterioso ed esaminandone la superficie interna, non si riconoscono mai rilevatezze o ispessimenti, nè variazioni nel colorito dell'intima. Il seno longitudinale è libero: i seni della base contengono qualche coagulo cadaverico. Il peso del cervello è di circa 1,550 gr. La conformazione esterna delle circonvoluzioni cerebrali e cerebellari non devia dal tipo consueto, nè lascia apprezzare un anomalo appiattimento nè un'atrofia dei giri: si distinguono pure bene i principali solchi, che individualizzano le varie circonvoluzioni senza però che essi siano ampliati e distesi. Venendo alla sezione degli emisferi, si è sorpresi di incontrare nel taglio della molle massa cerebrale una notevole resistenza specialmente in certi punti, ove il coltello viene a stridere come se si imbattesse in piccole pietruzze: esaminando allora la superficie di sezione vi si vedono sporgere delle singolari formazioni sottili, rigide e consistenti, simili a tanti piccoli aghi, sparsi per tutta la sostanza bianca: il fatto si rende ancor più evidente dopo qualche minuto, quando per il ritrarsi del parenchima le dette formazioni emergono quali sottili spicole proiettantesi libere fuori del cervello: esse si possono afferrare con una

piccola pinza e con moderata trazione strappare dal tessuto, in cui sono affondate. Scorrendo oltre a ciò con la punta delle dita sulla superficie di sezione, si sentono assai bene attraverso la levigata sostanza nervosa dei punti aspri, rugosi, irregolari, come se accumuli di granuli di sabbia fossero sparsi nel parenchima: il fatto si conferma esaminando il cervello sotto una luce opportuna, perchè allora la lucentezza della sostanza appare interrotta da aree opache, granulose, che corrispondono appunto ai cumuli sabbiosi percepiti col dito. E mentre i filamenti appuntiti emergono soltanto dalla sostanza bianca invece le aree granulose si trovano anche nella sostanza grigia, specialmente in quei punti, ove la circonvoluzione ripiegandosi inferiormente, viene a formare il letto del solco. In generale le due sostanze sono piuttosto anemiche, ma al difuori delle aree descritte non presentano variazioni nè di colore, nè di consistenza. I ventricoli laterali sono di ampiezza normale, contengono poco liquido trasparente e sono rivestiti da ependima liscio e sottile: i plessi e la tela coroidea sono pure normali e non presentano cisti o concrezioni più numerose del solito.

Prima di passare al taglio dei ganglî della base, si può già sentire con la palpazione, che essi sono notevolmente aumentati di consistenza e che in certi punti, attraverso un sottile strato di parenchima, offrono una durezza quasi lapidea; infatti mentre il coltello si approfonda scrosciando in essi, si trova una forte resistenza, che arresta e devia il taglio, come se una massa calcare si opponesse al suo ulteriore progresso: scartando un po' l'ostacolo, si riscontra che nello spessore dei nuclei di sinistra giace un piccolo corpo di forma allungata, a superficie aspra, irregolare, non isolabile dal tessuto vicino, ma intimamente connesso con esso per mezzo di numerose propaggini: la sua lunghezza è di circa 15 millim., la larghezza di 3, lo spessore di 2 e comprende porzione del segmento anteriore della capsula interna ed il corpo striato, comprime questi nuclei e si spinge perifericamente nella sostanza bianca del *Wieussens*; il tessuto circostante dei ganglî basali è gremito di spicole e granulazione calcare, le quali vanno addensandosi e confluendo di mano in mano che ci si avvicina al corpo in parola, nel mentre nei punti più distali e specie nell'estremo posteriore del talamo ottico si diradano e finiscono col mancare quasi del tutto. Si ha così l'impressione che il corpicciuolo descritto rappresenti il centro di maggiore deposizione di sostanza calcificata e derivi dal confluire e dal fondersi delle singole granulazioni e spicole sparse in così gran numero nei nuclei basali. Dall'altro lato si osserva essenzialmente lo stesso processo, ma l'intensità dell'alterazione raggiunge un grado meno considerevole: infatti il blocchetto calcare ha qui dimensioni più ristrette, che s'aggirano intorno ai dieci millim. di lunghezza, per 2 millim. di larghezza ed 1 millim. di spessore e la presenza di filamenti e granuli calcari è meno forte e diffusa; però oltre la massa principale si trovano affondati nel talamo ottico altri due piccoli nuclei calcari con lo

stesso carattere dei precedenti: il tessuto nervoso circostante al corpicciuolo, specialmente nei punti ove i filamenti sono più densi, appare un po' rammollito, granuloso e privo della lucentezza consueta. La capsula interna tanto da un lato che dall'altro, ma particolarmente a sinistra, è cosparsa di numerose formazioni calcaree, che l'attraversano in varia direzione senza però alterarne notevolmente l'aspetto. Il cervelletto è, dopo i nuclei della base, la sede principale della deposizione di calce: essa comincia già nella sostanza grigia delle circonvoluzioni e si va facendo più cospicua verso il centro midollare, per raggiungere poi la maggiore intensità in corrispondenza del corpo dentato: in questo distretto si ha un fittissimo addensamento di spicole e granuli di calce, che sopravanzando alla superficie di sezione, ricordano, secondo la caratteristica espressione di *Virchow*, una barba tagliata da qualche giorno. Talora dal confluire della deposizione di calce risulta anche qui la formazione di piccolissimi blocchetti del diametro di mezzo ad un millimetro percepibili più chiaramente col dito che con l'occhio: il tessuto nervoso circostante è un po' rammollito ed edematoso.

Invece al taglio del ponte di Varolio, dei peduncoli e del pavimento del quarto ventricolo non si trova anche in numerose sezioni alcuna traccia di calcificazione nè d'altri processi patologici: dappertutto la sostanza nervosa mantiene il colorito e la consistenza normali e la distinzione fra sostanza bianca e grigia è sempre bene evidente. Aperto lo speco vertebrale ed assicuratici dell'integrità del rivestimento osseo, si incide la dura madre e si asporta delicatamente il midollo spinale: senza dilungarci in minute osservazioni, diremo che in ogni punto esso mantiene la sua struttura normale, che il disegno della sostanza grigia appare in tutti i segmenti netto e ben conservato e che i cordoni sono uniformemente bianchi, lucidi e consistenti.

La topografia dei visceri toracici ed addominali risponde alla consueta disposizione, all'infuori forse di una moderata retrazione del margine polmonare di sinistra, che lascia un po' allo scoperto l'area cardiaca. Il cuore è di volume normale; il pericardio e l' endocardio dappertutto lisci e trasparenti: il miocardio robusto. Il polmone di sinistra è parzialmente aderente al costato per pleurite adesiva antica; i gangli peribronchiali sono grossi e presentano punti giallastri di caseosi: il lobo polmonare superiore è disseminato di numerosi gruppi di nodetti grigio giallastri, asciutti, omogenei, mostranti al centro un punticino più scuro e facilmente riconoscibili per focolai di peribronchite tubercolare: rari sono invece quelli a margini dentellati corrispondenti a focolai di bronco-polmonite caseosa: nessuna traccia di calcificazione nè di caverne: nel lobo inferiore non si trova che un po' di edema ipostatico e rari aggruppamenti di nodi tubercolari. Il polmone destro è dovunque soffice ed aereato e l'apice è immune da lesioni specifiche. La milza è di poco aumentata di volume, la capsula è liscia, la polpa un po' più abbondante della norma.

I reni occupano la sede consueta, si svolgono facilmente dalla capsula e mostrano normali rapporti fra le due sostanze: il parenchima è generalmente pallido, ma non lascia riconoscere punti o striscie di degenerazione o di calcificazione. Piccole ed in via di incipiente rammollimento le capsule soprarenali. La vescica è contratta; gli organi genitali indifferenti. Il fegato un po' grasso, ma senza altri particolari caratteri. Presa in esame l'aorta e molti tronchi arteriosi fino agli ultimi rami, non si riscontrano variazioni nell'ampiezza del loro lume nè nello spessore ed elasticità delle loro pareti: l'intima appare nei principali vasi uniformemente liscia, sottile e solo nell'aorta in corrispondenza dell'arco si notano rare placchette leggermente rilevate, fibrose, consistenti, con un principio di degenerazione grassa e di calcificazione: esse vanno diminuendo verso la porzione toracica e mancano del tutto nell'addominale. Lo scheletro considerato nei suoi punti è assolutamente intatto.

Il reperto anatomo-patologico si può quindi riassumere in due principali alterazioni: da un lato una tubercolosi polmonare prevalentemente peribronchiale, dall'altro un esteso e grave processo di calcificazione nel cervello e nel cervelletto.

Quali rapporti possano esistere fra i due processi e quali ne sia l'intima natura, ci studieremo di meglio indagare coll'esame microscopico.

Il cervello venne fissato *in toto* nel liquido di *Müller*, ma pezzi tolti dalle varie regioni furono posti in alcool, sublimato, *Foà*, *Flemming*, ecc. fu tenuto conto preciso delle sedi a cui essi appartenevano, onde localizzare con esattezza il processo morboso e studiare eventualmente le relazioni intercedenti fra la lesione funzionale e l'alterazione anatomo-patologica. Vennero adottati i vari metodi di tinzione della tecnica istologica e particolarmente quelli riferentisi da una parte alle fibre e alle cellule nervose e dall'altra alla sostanza calcare, alla jalina, alla colloide, ecc.

Consideriamo dapprima la distribuzione della calcificazione nella sostanza grigia delle pieghe cerebrali. Si prestano a questo scopo assai bene i preparati fissati in alcool e non colorati ovvero sottoposti a decalcificazione e successivamente trattati con sostanze nucleari. Si riconosce così che la calcificazione non è uniformemente distribuita in tutta la sostanza grigia, ma prevale nelle circonvoluzioni della faccia esterna degli emisferi ed in parte in quelle della faccia inferiore, e manca quasi del tutto nei giri della faccia interna: lungo una stessa circonvoluzione essa varia poi notevolmente di intensità e può ad es. essere accentuata all'origine di essa ed andar scemando e scomparendo di mano in mano che la circonvoluzione volge al suo fine. In ogni caso però troviamo sempre che i sali di calcio vanno elettivamente depositandosi in un determinato punto delle pieghe cerebrali e precisamente che precipitano abbondantissimi in corrispondenza della parte più profonda del solco, là dove una circonvoluzione viene ad incontrarsi con la circonvoluzione vicina: è in questo luogo che troviamo sempre la più ricca deposizione di

sale di calcio mentre di mano in mano, che si risale lungo la faccia laterale della piega, la sostanza calcare si dirada sempre più e non ve ne è più traccia quando si arriva alla sua faccia libera. Corrispondentemente a ciò troviamo che in quei giri, in cui il processo è appena incipiente, il primo inizio di calcificazione si presenta costantemente nel fondo delle scissure e solo a processo più avanzato invade i punti adiacenti estendendosi poi verso la superficie libera della piega. Oltre a ciò era interessantissimo studiare quali strati della corteccia fossero sede di deposizione di calce e come in essi si trovasse diversamente distribuita: dalle ricerche praticate in molte regioni degli emisferi, abbiamo potuto sicuramente stabilire che mai lo strato molecolare e gran parte dello strato delle piccole cellule piramidali sono attaccati dal processo, nemmeno quando la lesione è già molto progredita: i primi granuli cominciano sempre a comparire verso lo strato delle grandi cellule piramidali o almeno dove le cellule più piccole dello strato precedente vanno gradatamente aumentando di volume, per formare il terzo strato di *Cajal:* è soprattutto in questo strato ed in quello delle cellule polimorfe, che nella sostanza grigia incomincia il processo di calcificazione e raggiunge poi la maggiore gravità.

Ora studiando varie regioni della corteccia e raffrontando fra di loro i preparati ottenuti è possibile sorprendere la primissima fase del processo, seguirne il successivo svolgimento e ricostruire così esattamente il quadro completo.

Prendiamo le mosse dalla sostanza grigia: volgendo l'attenzione soprattutto a quei punti della circonvoluzione, che sono sede elettiva di deposizione di calce, si vede che in corrispondenza dei due strati già accennati, cominciano a comparire qua e là dei piccoli granulini rifrangenti, omogenei, a contorni netti, che come finissima polverizzazione vanno a depositarsi sulla membrana endoteliale dei capillari sanguigni: è con assoluta costanza che la calce si deposita dapprima sulla rete vasale e mai è dato osservarne la presenza sia sulle cellule sia sulle fibre nervose. I capillari così colpiti appaiono allora come sottili cordoncini flessuosi, segnati lungo le due pareti da una serie di granuli così minuti, che solo coi più forti ingrandimenti è dato individualizzare: dapprima questi granuli sono disposti ad una certa distanza formando una catena interrotta simile ad un rosario, poi si vanno addensando e si trovano l'uno vicino all'altro in serie quasi continua.

In questo primo stadio è possibile un'esatta osservazione istologica dei capillari attaccati e per l'importanza che il loro esame poteva assumere nella patogenesi del processo, vi abbiamo rivolto con ogni cura lo studio: soprattutto abbiamo ricercato quei punti, in cui i capillari colpiti passavano insensibilmente nei capillari normali, studiando di preferenza il decorso di uno stesso capillare di mano in mano, che si copriva di calce. Ma per quanto le nostre indagini venissero ripetute su molte

regioni del cevello e venisse utilizzato ogni motodo di ricerca, non ci fu mai dato di rilevare alcuna apprezzabile alterazione: il nucleo delle cellule endoteliali manteneva sempre intatta la sua struttura, la sua forma e la sua colorabilità e la parete endoteliale appariva in tutto il suo decorso sottilissima, omogenea e trasparente come di norma. Anche la ricerca della degenerazione grassa tentata più volte con i fissatori osmici (*Flemming*, *Marchi*) diede risultato assolutamente negativo. Studiando poi con pochi sistemi il punto, in cui dapprima comparivano i granuli calcari, abbiamo potuto escludere che essi si raccogliessero preferibilmente vicino al nucleo o nel nucleo stesso o mostrassero predilezione per talune parti del protoplasma o per la linea di confine fra cellula e cellula: essi erano distribuiti senza ordine particolare lungo il decorso del vaso e sporgevano visibilmente all'esterno della parete, cosicchè si aveva quasi l'impressione che fossero andati depositandosi su di essa a quella guisa che sopra un filo si depositano i cristalli di una soluzione salina. Ma di mano in mano che il processo avanza, nuovi capillari vanno coprendosi di sale di calce, mentre nei capillari prima colpiti i granuli vanno facendosi più appariscenti e risaltano all'occhio come minime sfere per lo più rotondeggianti, sempre brillantissime e rifrangenti, che col loro volume superano di gran lunga la sottilissima membrana endoteliale. Così il capillare, che normalmente è a mala pena visibile per i nuclei dell'endotelio, che ne segnano il decorso attraverso il parenchima, ora invece è diventato un tubo assai appariscente fornito di pareti spesse e rigide, che senza interruzione lo limitano d'ogni lato. Malgrado questa più grave intensità del processo, che farebbe presumere qualche lesione nell'endotelio vasale, si trova invece — almeno per quanto è possibile con gli attuali mezzi di ricerca — che esso si mantiene ancora normale: specialmente nei capillari, in cui il taglio è caduto opportunamente, si vedono assai bene i caratteristici nuclei endoteliali rivestire l'interno del cordone calcificato ed apparire intatti per forma e colorabilità.

Non sempre di pari passo con l'alterazione dei capillari camminano quelle dei precapillari e delle piccole arterie, che provenendo dalla pia madre si immergono nella sostaaza grigia, per distribuirsi poi in questa o proseguire verso la sostanza bianca. Di solito in essi il processo di calcificazione è comparativamente meno avanzato che non nei capillari ed è frequente rinvenire, in mezzo ad una rete capillare già gravemente colpita, delle piccole arterie risparmiate quasi del tutto dal processo in parola. Per quanto il fatto non sia del tutto costante — perchè talvolta accade di trovare anche dei vasi arteriosi interessati gravemente dalla calcificazione — pure farebbe ritenere che nella sostanza grigia l'alterazione si iniziasse di preferenza dalle ultime diramazioni capillari e solo più tardi andasse a colpire i vasi maggiori. Delle loro modificazioni accenneremo però brevemente, poichè lo studio ne è più agevole e completo nella sostanza bianca: diremo, però, come fatto interessante

che nel mentre esse decorrono nella pia madre, si presentano del tutto normali e normali appariscono anche nello strato molecolare e per gran parte di quello delle piccole cellule piramidali, ma quando penetrano negli strati successivi, nel mentre i vasi arteriosi lunghi proseguono intatti verso la sostanza bianca, i vasi arteriosi brevi, che si arrestano e si risolvono nella sostanza grigia, vanno essi pure coprendosi di piccole granulazioni calcari. Solitamente esse compaiono nella tonaca media specie negli strati interni verso l'intima, meno di frequente si presentano verso l'avventizia o decisamente nell'avventizia stessa. In alcune circonvoluzioni il processo non si arresta a questo punto, ma prosegue ancora più intenso toccando il grado più elevato: allora le granulazioni calcari dei capillari, divenute ormai sfere del diametro di 2-4 μ, cominciano a venire a mutare contatto e a poco a poco ulteriormente ingrossando, si stringono più davvicino, confluiscono e si fondono in un blocco omogeneo, che ricorda l'antica derivazione solo per la figura dentellata del suo margine libero: così il capillare si trova strettamente circondato da un anello calcare, che lo stringe tutt'attorno come un manicotto rigido e consistente. Lo spessore ora assunto dalla parete calcare viene necessariamente a limitare il lume del vaso, ed infatti in sezione longitudinale lo vediamo ridotto ad una sottile rima allungata, mentre in sezione trasversale appare come un piccolo forellino, chiuso strettamente da una massa rifrangente a contorno policiclico. Gli endoteli, respinti sempre più verso il centro, resistono ancora all'invasione calcare ed è possibile vedere, in mezzo alla sottile fessura centrale, dei nuclei allungati, che per la loro caratteristica forma appalesano facilmente la loro natura endoteliale. In alcuni vasi la calcificazione può ancora ulteriormente progredire e giungere al punto da obliterare del tutto il lume, riducendo il capillare ad un cordone pieno come se fosse compenetrato da una massa d'iniezione: allora anche ogni traccia di endotelio è perduta e solo un po' di detrito amorfo sta talvolta a dimostrare un resto di lume e di nuclei. Non è frequente però che un capillare della corteccia arrivi a questi gradi estremi e quando vi arriva ha di solito intorno a sè altri vasi meno gravemente colpiti. Questa maggiore gravità si riscontra sempre in corrispondenza del letto della circonvoluzione ove, come abbiamo già veduto, il processo ha il suo primo inizio e può svolgere la sua maggiore intensità: di mano in mano che ci si allontana da questo centro, i capillari mostrano stadi meno avanzati, e alla faccia superiore sono del tutto liberi. Anche nel focolaio centrale i vasi non arrivano mai a confluire e a fondersi in una solida massa calcare: essi restano distinti ed isolati, per quanto l'abbondanza della depressione di calce possa talora notevolmente avvicinarli e porli quasi a contatto.

Il parenchima nervoso, in cui il processo si svolge, non mostra dapprima di prender parte diretta alla lesione o di risentirne indirettamente l'influenza: le cellule mantengono il loro numero ed il loro rap-

porto, e sottoposte alle note colorazioni specifiche appalesano intatta la loro fine struttura. Ciò può trovare spiegazione nel fatto, che nei primi stadi gli scambi nutritizi del tessuto sono resi possibili dalla presenza delle anastomosi, dalla tenuità e ristrettezza della lesione, dal diverso grado con cui i capillari sono colpiti, onde attraverso ai meno alterati si può ancora effettuare il passaggio dei materiali di nutrizione. Anche in uno stadio successivo la presenza di vasi relativamente ben conservati, in mezzo agli altri già avanti nel processo, vale a mantenere l'integrità degli elementi. Solo quando si giunge a gradi più elevati viene turbato notevolmente il ricambio nutritivo e compaiono anche nel tessuto nervoso i segni di processi regressivi. Essi però non si manifestano tumultuosamente come non mai tumultuoso e rapido è l'andamento della lesione: non si ha quindi in nessuno stadio il quadro classico di un grave rammollimento con abbondanti detriti di mielina, cellule granulose, piccole emorragie, ecc. ma piuttosto si osserva una progressiva atrofia degli elementi, che conduce a poco a poco alla loro scomparsa. Così le cellule nervose, contenute nelle maglie più gravemente calcificate, diventano più piccole, mal definite, pigmentate, prive di zolle cromatiche e di prolungamenti, a poco a poco si fanno più atrofiche, quasi irriconoscibili per poi scamparire del tutto: anche le fibre mieliniche ed amieliniche decorrenti tangenzialmente e radialmente si fanno assai sottili, talora un po' gozzute, finchè ridotte a minimi filamenti privi di colore non sono più rilevabili.

Mentre questi fenomeni regressivi si vanno svolgendo, si avverte nel tessuto la comparsa di alcune particolari formazioni, libere, del tutto indipendenti dalla rete vasale: si tratta di corpiccinoli rotondeggianti, a contorni netti, fortemente rifrangenti la luce, simili alle sfere calcari rivestenti i vasi sanguigni. Ma mentre queste si presentano di solito omogenee, senza particolare struttura, quelle invece appaiono formate di tante stratificazioni sovrapposte concentricamente l'una all'altra intorno ad un piccolo nucleo: la loro grandezza è varia corrispondentemente al vario grado della loro evoluzione: così se ne osservano di assai piccole del diametro approssimativo di 7-8 μ, altre più grandi, altre ancora gigantesche: la maggior parte però si aggira intorno ai 15-20 μ. La forma è più spesso perfettamente rotonda, ma non è infrequente trovarne di allungate od ovali: le prime hanno il nucleo centrale, quest'ultime più spesso spostate eccentricamente verso uno dei poli.

Le stratificazioni presentano numerose varietà di numero e di spessore, che stanno verosimilmente in rapporto alla loro diversa età: di solito le sfere più piccole sono composte di tre o quattro stratificazioni piuttosto grossolane, omogenee con un nucleo abbastanza voluminoso: le più grandi invece presentano stratificazioni molto più numerose, che si mostrano ampie verso la periferia e vanno sempre più assottigliandosi di mano in mano, che ci si avvicina all'ilo: alcune di esse hanno

un margine ondulato ed una fine struttura longitudinale, che non rappresenta però una suddivisione in altri strati ma una varietà della loro struttura. Oltre a queste sfere se ne incontrano talvolta altre, che hanno con esse alcuni caratteri comuni, ma la cui origine è probabilmente legata ad altri momenti: sono formate da un ampio anello periferico e da due o tre stratificazioni irregolari senza un nucleo centrale: su di esse torneremo più tardi.

Nessuna reazione si nota nel tessuto nervoso circostante alle sfere, nè si ha alla loro periferia un maggiore addensamento di nuclei e di cellule in via di involuzione.

Certo è che la comparsa di dette formazioni coincide sempre con i gradi più elevati della calcificazione e con l'insorgenza di fenomeni regressivi da parte del parenchima nervoso, e che dove la calcificazione della rete vasale è al suo inizio e tanto meno dove essa manca, non si riscontra mai la formazione di sfere stratificate: per contrario sono più numerose ed abbondanti dove è più progredita la deposizione di calce, più stretta la rete capillare e più accentuata la involuzione del tessuto. Esse vengono così a costituire una nuova sorgente di corpi calcari ed imprimono ai punti della corteccia, che ne sono colpiti, quel particolare aspetto opaco e granuloso, di cui abbiamo già tenuto parola: frapponendosi poi fra le maglie capillari formano talora un ponte di comunicazione fra due vasi vicini e, se il processo progredisse ulteriormente, l'origine di una piccola massa calcare.

Passiamo ora a studiare le alterazioni nella sostanza bianca degli emisferi. La calce è qui distribuita con maggiore uniformità in gran parte del parenchima e specialmente nella massa bianca centrale: invece nelle parti confinanti con le circonvoluzioni segue di solito l'intensità del processo di esse e appare più abbondante nei punti limitrofi alle pieghe gravemente colpite e più scarsa o assente in quelle risparmiate dalla calcificazione: non si riscontrano però mai dei veri centri di deposizione di calce, in cui il processo raggiunga un altissimo grado irradiandosi poi nelle parti vicine, come abbiamo veduto nella sostanza grigia delle circonvoluzioni: qui le variazioni tra regione e regione sono di solito poco cospicue e non costituiscono notevoli differenze. Spesso si può stabilire un rapporto fra il grado delle lesioni dei capillari e quelle dei vasi maggiori: in generale si vede che l'alterazione degli uni decorre parallelamente a quelle degli altri, per quanto con una certa differenza di intensità: più di rado si trovano in uno stesso distretto i capillari gravemente interessati e le piccole arterie quasi normali. Però nella rete vasale di un determinato territorio non avviene che il processo vada a colpire tutti i vasellini e nemmeno li colpisca in egual misura: si ha sempre che in mezzo a molte maglie calcificate ne esistono altre poco lese ed altre del tutto immuni, dimodochè il processo può mostrare in uno stesso punto le varie età in cui è venuto manifestandosi.

Nei primi stadi anche qui si riscontra la comparsa di piccoli granuli disposti a minore o maggiore distanza sulla parete endoteliale: di solito non sono molto ravvicinati e col progredire del processo ingrandiscono bensì ma non arrivano che di rado a porsi a intimo contatto e a confluire in una massa unica: si ha così una serie di grosse sfere fiancheggianti il decorso del vaso, sporgenti più verso l'esterno che non verso il lume, di cui meno frequentemente che nella sostanza grigia vengono ad obliterare lo spazio. Alcune volte accade di trovarle così distanziate l'una dall'altra, che nel decorso di un capillare non ve ne hanno che due o tre, talvolta assai piccole, per lo più notevolmente grosse così da superare di gran lunga la sottile parete endoteliale. L'endotelio appare in ogni suo punto ben conservato e mai in preda a degenerazione grassa.

Per la particolare struttura del reticolo capillare della sostanza bianca più difficilmente vengono a formarsi, come nella grigia, delle aree granulose date dal fitto intreccio dei capillari intensamente calcificati e dalla comparsa delle sfere libere nel tessuto deficientemente nutrito: infatti il reticolo della sostanza grigia nel secondo e terzo strato è dato da maglie poligonali assai strette, che vanno un po' allargandosi quando si passa verso la sostanza bianca: in questa invece il reticolo capillare è assai più lasso e le sue maglie presentano una larghezza tre o quattro volte maggiore di quello delle maglie dello strato grigio. È per questa disposizione anatomica che i capillari calcificati di rado nella sostanza bianca possono stringersi e quasi addossarsi l'uno all'altro e per mezzo delle concrezioni libere venir messi in reciproco rapporto.

Nella sostanza bianca si offre assai opportuno l'esame dei piccoli vasi arteriosi, i quali, come abbiamo visto, spesso emergono dal parenchima come filamenti rigidi ed acuminati, determinando quell'aspetto particolare paragonato da *Virchow* ad una barba mal tagliata: il loro studio fu condotto non solo nei riguardi delle deposizioni dei sali di calce ma anche delle alterazioni istologiche dell'elemento muscolare, connettivo ed elastico.

La comparsa dei primi granuli calcari sulla parete arteriosa non ha una sede precisa e costante, e per quanto siano stati studiati gli stadi iniziali, non ci fu possibile localizzare con costanza in un determinato punto della parete il loro primo presentarsi: ora essi si mostrano dapprima negli strati esterni della tonaca media subito al di sopra dell'intima, ora piuttosto in quelli più esterni verso l'avventizia, ora decisamente nell'avventizia stessa: solo l'intima e la elastica interna sono nei primi stadi sempre risparmiate e si mostrano immuni da ogni alterazione.

La forma sotto cui compaiono i sali di calce è dapprima quella di granulini rotondeggianti, omogenei, ma il loro modo di accrescimento dà forma diversa all'ulteriore deposizione calcare: ora infatti i pochi granuli sparsi nella parete restano isolati, mantengono la loro forma sferica, ma vanno lentamente ingrossando fino ad assumere un diame-

tro considerevole, che eguaglia quello della parete del vaso: si hanno così quattro o cinque grosse sferule ora disposte a distanze abbastanza regolari, ora raccolte in piccoli gruppi: altre volte la prima deposizione di granuli è più abbondante ed è susseguita da altre deposizioni, che li avvicina reciprocamente: allora appena i granuli siano cresciuti e diventati delle sferette, vengono rapidamente a fondersi in una massa omogenea, compatta. Altra volta ancora i singoli granulini non aumentano di volume ma aumentano di numero e si dispongono in serie continua l'uno presso all'altro formando una sottile linea onduluta, che circonda tutta la parete del vaso e può lontanamente ricordare il decorso di una lamella elastica: e tale deposizione può trovarsi in un qualunque punto della media e dell'avventizia e può talora essere unica, altre volte specie nei vasi maggiori essere accompagnata da una seconda deposizione e poi da una terza ecc. così da aversi quattro o cinque anelli concentrici, che da un lato si spingono fino all'interno, dall'altro arrivano all'avventizia. Non sempre gli anelli giungono ad essere completi, ma possono presentare due o tre interruzioni, od essere in alcuni punti più spessi o più sottili, o venire sostituiti da sfere di varia grandezza. Nei vasi, in cui il processo è più avanzato, possono due anelli vicini aumentare di spessore, venire a contatto e fondersi in un anello unico assai più grosso, che a sua volta può confluire con l'anello limitrofo invadendo così gran parte delle pareti vasali. Comunque avvenga il modo di accrescimento della deposizione, si arriva ad un punto, in cui nei vasi più intensamente colpiti, tutta la parete viene a scomparire sotto l'invasione calcare sovrappostasi interamente all'antico tessuto del vaso: l'ultima tonaca attaccata è sempre l'intima ed in molti casi vediamo che il processo si arresta in corrispondenza dei limiti di essa, cosicchè il manicotto calcare viene ad essere rivestito da un'intima quasi normale: è solo nei gradi più avanzati che anche questa è invasa dalla calcificazione e che il lume viene a restringersi e da ultimo ad essere completamente obliterato: allora il processo ha compiuto la sua intera evoluzione ed ha trasformato il vaso in un tubo pieno ed impermeabile. Questo è però possibile solo nei vasi di piccolo calibrio, in cui l'ampiezza del diametro interno è piccola, mentre nei vasi maggiori sopravvive sempre la pervietà del lume, nel cui interno si trovano ancora per molto tempo dei globuli rossi: nei vasi più cospicui poi il processo è di solito meno accentuato che nei vasi minori ed in questo meno che nei capillari, sicchè si potrebbe stabilire una scala progressiva che partendo dai vasi più grandi si porta verso i più piccoli e verso i capillari. Che con tutta verosomiglianza sia questo l'andamento del processo è dato qualche volta di confermare quando nel decorso di un vaso cospicuo si sorprende il diramarsi dei tronchi minori, poichè allora accade spesso di trovare questi ultimi in via di incipiente calcificazione, mentre il tronco maggiore ne è ancor libero.

Come abbiamo accennato, non tutti i vasi della sostanza bianca sono

affetti dalla calcificazione, nè lo sono in egual misura: accanto a capillari e a piccole arterie più o meno gravemente calcificate, si trovano altri capillari ed altre arterie del tutto immuni e perciò riesce facile comprendere come in essa siano stati risparmiati gravi fenomeni regressivi da parte delle fibre nervose. Anche le pareti delle vene sono sede frequenti di deposizione di calce, ma non vogliamo trattenerci nel loro studio, poichè l'alterazione risponde nelle sue linee generali a quelle delle piccole arterie.

Piuttosto vediamo se il processo di calcificazione dei vasi maggiori è preceduto o accompagnato da modificazioni strutturali delle loro tonache: a questo scopo abbiamo dapprima esaminato i vasi non calcificati ma compresi nei territori di maggiore calcificazione e specialmente quelli posti accanto ad altri più o meno lesi. Orbene in essi non abbiamo riscontrato alcun fatto degno di nota, nè nei riguardi dell'elemento muscolare e connettivo, nè di quello elastico: lo spessore delle loro pareti, confrontato anche con lo spessore di altri vasi appartenenti a cervelli normali, non dimostrava mai di oltrepassare i limiti consueti; le cellule muscolari della media, gli endoteli dell'intima apparivano ben tingibili e regolarmente disposti, quelli dell'avventizia non aumentati: l'elastica interna flessuosa e sottile come di norma. Quando si iniziava il processo — per quanto la fine osservazione tornasse difficile — pareva che i primi granuli si deponessero negli interstizi delle cellule muscolari e connettive. senza però che in esse od intorno ad esse si palesassero speciali modificazioni reattive: certamente si poteva escludere la partecipazione dei nuclei, che risaltavano in mezzo ai granuli calcari per la loro forma e colorabilità: di mano in mano che il processo avanzava, gli elementi sopraffatti dall'invasione, andavano mano mano cedendo e di essi non si poteva più distinguere che il carioplasma, il quale persisteva ancora per qualche tempo, finchè esso pure diveniva irriconoscibile e tutta la parete era trasformata in un blocco privo di struttura. Solo talvolta l'intima, prima di cadere anch'essa in preda alla calcificazione, mostrava qualche processo proliferativo, che precedeva passo passo la deposizione della calce: era rappresentato da una moltiplicazione dei nuclei e delle fibrille del connettivo seguita da moderata sclerosi e talvolta da una tendenza alla trombosi jalina: si trattava però sempre di lesioni poco frequenti e sempre successive al depositarsi dei sali di calce nelle tonache esterne.

Interessante era anche lo studio delle fibre elastiche, il cui comportamento era stato interamente trascurato dagli osservatori precedenti, sebbene potesse fornire un prezioso contributo per stabilire la natura del processo. Con le note colorazioni di *Weigert* e di *Unna-Taenzer* le fibrille elastiche apparivano, nei vasi normali, sottili, flessuose, ondulate e pure nei primi stadi mantenevano integre le loro caratteristiche proprietà. Ma ciò che sorprendeva è che anche negli stadi più avanzati, quando ormai gli altri elementi della parete non erano più riconoscibili,

esse mostravano una singolarissima resistenza contro l'invasione calcare: infatti anzichè cadere rapidamente in preda a manifestazioni involutive e a poco a poco disfarsi e scomparire, sopravvivevano lungamente e tenacemente mostrando intatto in mezzo alla massa calcificata il loro caratteristico decorso. Trattando una sezione già sottoposta all'acido cloridrico con il liquido di *Weigert* e colorando successivamente con safranina acquosa — la quale, come vedremo, dà immagini assai nitide dei punti di deposito della calce — si vedeva trasparire attraverso la massa decalcificata, tinta delicatamente in rosa, la struttura delle fibrille elastiche spiccanti per il colorito violetto intenso del reattivo di *Weigert*; esse apparivano fornite della loro consueta sottigliezza e flessuosità e talora, se la calcificazione della parete arteriosa non era completa, si vedevano le fibrille, dapprima libere, immergersi nella massa calcare, per decorrere attraverso di essa con i loro caratteri normali e finalmente poi riuscire, intatte, dal lato opposto.

Per escludere che le imagini ottenute potessero dipendere dalla diversità del piano, in cui giaceva la sostanza elastica in confronto della massa calcare, abbiamo praticato delle sezioni seriate ed abbiamo potuto confermare che in realtà le fibrille erano comprese nella sostanza calcare e che in queste mantenevano per molto tempo le loro proprietà strutturali e coloranti. Solo quando la calcificazione era antica, la sostanza elastica non assumeva più la tinta viola intensa del liquido di *Weigert* ma prendeva una tonalità più pallida ed incerta, si andava frammentando per poi non essere più riconoscibile. Solo qualche volta l'elemento elastico mostrava una partecipazione attiva al processo: dopo che la calcificazione aveva colpito la media e l'avventizia si vedeva talora che la limitante interna era in via di moderato ispessimento e sdoppiata in due o tre lamelle poste immediatamente all'interno del manicotto calcare: quindi secondariamente alla calcificazione si determinava talvolta nella limitante una certa ipertrofia ricordante un fenomeno del processo arteriosclerotico.

Lo spazio linfatico perivasale era talvolta un po' dilatato, non conteneva cumuli di pigmento, corpi granulosi ecc., ma solo rari linfociti.

Le fibre nervose malgrado l'estesa calcificazione dei vasi erano generalmente ben conservate: di rado in vicinanza di un gruppo di vasi più gravemente affetti si trovavano alcune fibre atrofiche, frammentate ed un leggero aumento dei nuclei e delle fibrille della nevroglia; in nessun punto del centro ovale poi, nemmeno in vicinanza dei gangli della base, ove per la disposizione anatomica dei due sistemi vascolari della corteccia e dei nuclei, gli scambi nutritivi sono più lenti e lo sviluppo di rammollimenti più facile, si trovavano veri focolai di encefalomalacia. Così pure malgrado la grave lesione della parete non si notava mai formazione di aneurismi, rotture delle tonache, emorragie ecc.

Corrispondentemente alla relativa integrità della sostanza bianca si

constatava la scarsezza di sfere stratificate, che abbiamo invece trovate abbondanti nella sostanza grigia nei punti di maggior calcificazione.

Consideriamo ora brevemente le alterazioni dei ganglî etto-striati, ove il processo già macroscopicamente era in taluni punti assai grave e toccava la maggiore intensità.

Nell' estremo posteriore del talamo ottico la presenza dei sali di calce era scarsa e colpiva solo pochi capillari risparmiando del tutto il parenchima nervoso: in molti campi microscopici pareva anzi di trovarsi di fronte ad un tessuto normale, tanto la conservazione d'ogni elemento appariva perfetta. Quando si avanzava verso l'estremo anteriore, i granuli di calce cominciavano a comparire sulle pareti vascolari e si facevano più numerosi e grandi di mano in mano, che convergevano verso alcuni centri maggiori: il più cospicuo di questi si trovava nello spessore del corpo striato, ove s'imponeva già ad un esame ad occhio nudo, ma accanto ad esso si trovavano altri centri più piccoli parte rilevabili macroscopicamente parte solo microscopicamente. Era singolare vedere in questi casi la ricca rete vasale dei ganglî formare come una densa raggera, che partendo da un nucleo compatto invadeva perifericamente in ogni senso il parenchima nervoso: al centro era scomparsa ogni traccia di struttura e si osservava soltanto un fittissimo addensamento di vasi in gran parte interamente calcificati ed impervi, in scarso numero meno avanti nel processo, in mezzo ai quali erano precipitate abbondantissime le sfere calcari; talora sfere e vasi, stretti fra loro, arrivavano a confluire e ne risultavano dei blocchi o delle piccole lastre, in cui più non si riconosceva l'antica derivazione, ma solo si osservava una superficie omogenea e granulosa dotata di un forte potere di rifrangenza. Un po' più perifericamente l'intreccio vasale andava sciogliendosi, le sfere stratificate apparivano più scarse, i capillari con le pareti ancor tempestate di calce, ma isolati e provvisti di un lume centrale e di globuli rossi, finchè a poco a poco si andava perdendo ogni traccia di calcificazione. Non tutti i punti del nucleo striato presentano lo stesso grado d'alterazione: essa si raccoglieva intensa intorno ai centri in parola, affettava meno gravemente altre parti e talune lasciava libere del tutto. La capsula interna di sinistra mostrava due o tre focolai calcificati microscopici, mentre negli altri punti la lesione era diffusa, per lo più mite e talora assente: il ginocchio, ad es., aveva pochi vasi lesi ed il segmento posteriore era quasi intatto.

Riguardo alle modificazioni strutturali delle pareti vasali, per non cadere in inutili ripetizioni, ci riportiamo a quanto fu prima esposto: osserviamo solo che nei nuclei più densi di calce, ove i vasi già da tempo s'erano fusi in una lastra unica, non si riconoscevano più le fibrille elastiche, che solo erano visibili nei vasi meno alterati: ricordiamo pure che anche qui accanto a vasi gravemente calcificati, se ne trovavano altri del tutto immuni con pareti istologicamente normali.

Parallelamente alla maggior gravità della deposizione di calce, si aveva nei gangli basali una più accentuata e più estesa distruzione del tessuto nervoso. La forma secondo cui esso veniva ad involversi, si manteneva generalmente quella di una atrofia progressiva semplice conducente alla lenta scomparsa dei suoi elementi. Le fibre nervose di mano in mano, che il processo andava obliterando un buon numero di vasi, diventavano più sottili, più fini e si riducevano a esilissimi filamenti che assumevano incompletamente la colorazione, finchè a processo progredito scomparivano del tutto: l'atrofia di queste fibre risultava assai spiccata in preparati di confronto ottenuti da punti omologhi di cervelli normali.

Discreta quantità di pigmento e rari granuli tinti in nero dall'acido osmico si trovavano in qualche cellula nervosa, ma in generale anche queste nei loro diversi tipi ripetevano la tendenza ad una atrofia semplice: scarsa o mancante la reazione da parte della nevroglia. Certo però l'estensione del processo portava qui ad una notevole soppressione di parenchima nervoso e all'insufficiente nutrizione di un'altra parte, per cui si comprende come la funzionalità ne dovesse essere alterata ed i disturbi notevolmente rilevanti.

Tralasciamo di parlare dell'istmo dell'encefalo, perchè in ogni sua parte, accuratamente esaminato (ponte di Varolio, peduncoli cerebrali, cerebellari, tubercoli quadrigemini, quarto ventricolo, ecc.), si mostrava risparmiato da alterazioni e strutturalmente normale, e toccheremo per ultimo della lesione del cervelletto. Anche in quest'organo il processo di calcificazione mostrava intensità diversa a seconda delle diverse sue parti: il lobo mediano era quasi del tutto integro tanto nella parte grigia che nella parte bianca, invece i lobi laterali erano fortemente interessati, per quanto in grado diverso, a seconda dei punti. Nella sostanza grigia corticale si rinnovava con alcune varianti il tipo di alterazione riscontrato nelle pieghe cerebrali; si osservava cioè che la precipitazione dei sali di calcio avveniva elettivamente in corrispondenza della parte più profonda del solco, si attenuava lungo la superficie laterale e mancava del tutto al margine libero: le lamelle colpite non erano però molte e la calcificazione si localizzava di preferenza in quelle più sviluppate e che si approfondavano maggiormente nella sostanza bianca. Per gli stretti rapporti anatomici fra il rivestimento piale e la superficie del cervelletto si poteva qui seguire con chiarezza il decorso dei vasi ed assistere punto per punto alla loro progressiva calcificazione: infatti prendendo punto di partenza dal reticolo della pia, era facile osservare lo staccarsi da questa membrana delle piccole arteriole e vedere di mano in mano che esse si immergevano nella sostanza grigia, comparire sulla loro parete i primi granuli calcari e andare sempre più aumentando di numero e di volume quando si internavano ulteriormente o si risolvevano in capillari: risultava così che nello strato

molecolare pochi erano i vasellini ed i capillari calcificati ed in grado poco elevato, mentre apparivano molto più numerosi e più alterati nello strato dei granuli e nell'asse midollare. Nella sostanza bianca del cervelletto, specialmente in corrispondenza dei nuclei grigi centrali, il processo diveniva molto più intenso e si osservava la formazione di alcuni focolai calcari simili a quelli rinvenuti precedentemente nei gangli ottostriati: il loro aspetto, la loro origine ed il loro modo di formazione collimava nelle linee generali con questi ultimi e come essi erano costituiti da una rete di vasi trasformati in cordoni calcari e da numerose sfere stratificate interposte negli interstizi. Le alterazioni della sostanza nervosa erano relative all'intensità della lesione dei vasi ed andavano da una lieve atrofia fino alla necrosi e alla scomparsa dei vari elementi. In tutto il midollo spinale invece non si aveva traccia di calce di alcuna modificazione strutturale della sostanza bianca e grigia.

Per completare l'esame istologico dei vasi del cervello abbiamo studiato i principali tronchi arteriosi del circolo del *Willis* ed alcune sue diramazioni secondarie: ci fu dato così di confermare quanto l'indagine macroscopica già ci aveva fatto ritenere, poichè in nessun punto ci fu possibile riscontrare apprezzabili deviazioni dalla loro normale struttura e tanto meno un processo di arterio-sclerosi: così pure abbiamo potuto escludere stenosi congenite e vizi di prima formazione.

Degli altri vasi del corpo furono esaminate l'aorta, le carotidi, le femorali ed altri rami più piccoli; nessuno di essi presentava calcificazione nella media e nell'avventizia: solo l'aorta all'altezza dell'arco mostrava qualche punto, in cui l'intima era ispessita per proliferazione dei nuclei e dell'elastica e qualche volta in preda a degenerazione jalina e grassa con successiva calcificazione.

Riguardo agli altri visceri il reperto più notevole era dato dal polmone sinistro, invaso dall'infezione tubercolare: qui si riscontravano numerosi focolai di caseosi, disposti prevalentemente intorno ai bronchi o alle terminazioni dei vasi bronchiali e mostranti vari stadi di sviluppo e di estensione: non ci indugiamo però in una descrizione particolareggiata per la mancanza di interesse nei riguardi del nostro caso, tanto più che in questi focolai non esisteva precipitazione di sali di calce nè altre note importanti: negli altri visceri pure, ed accenniamo segnatamente ai reni, non si trovavano mai focolai di calcificazione e nessuna particolare alterazione dell'elemento elastico.

Dei sali di calce esistenti in così grande quantità nel cervello abbiamo tentato alcune reazioni microchimiche, onde precisare la loro natura e definirne i rapporti di fronte al tessuto nervoso. Abbiamo dapprima sottoposto le sezioni al trattamento con acido cloridrico diluito (5.10 °|₀), ed esaminando lo svolgersi della reazione sotto il microscopio, abbiamo osservato, specie lungo i margini del tessuto, lo svolgimento di numerose bollicine di gas: trattando invece con acido solforico, si otteneva

in corrispondenza dei punti sede della calce la formazione di caratteristici cristalli allungati, aghiformi, che si appalesavano facilmente per cristalli di gesso.

L'etere, il cloroformio e le soluzioni alcaline non inducevano invece modificazioni degne di nota.

Messo un pezzetto del blocco calcare in un piccolo tubo d'assaggio e sottopostolo prima ad acido nitrico e poi a molibdato d'ammonio, si otteneva la colorazione gialla del fosfo-molibdato d'ammonio. Per la ricerca del calcio si ricorse all'ossalato ammonico previa neutralizzazione e si ebbe la formazione di un precipitato bianco non solubile in acido acetico e solubile in acido cloridrico. Eleganti preparati istologici ci furono offerti dalla reazione di *Von Kossa* al nitrato d'argento [1]; se si tiene una sottile sezione di cervello in un bagno di nitrato d'argento al 5 $^{0}|_{0}$, dopo qualche minuto si vede il solfato di calce prendere una colorazione giallo-aranciata, che poi volge al bruno e al nero; anche i più piccoli granulini calcari si svelano facilmente all'osservazione e risaltano nitidi sul fondo paglierino del preparato. Il fatto che il fosfato di calce dei tessuti in presenza del nitrato d'argento non si colora solamente in giallo-arancio, come in vitro, ma prende tosto una tonalità bruna e poi decisamente nera, fa ritenere verosimile a *Kossa* che il calcio si trovi legato intimamente ad una parte organica e probabilmente ad un albuminato.

Interessantissimo si mostrava il modo di comportarsi dei sali di calcio di fronte alle varie sostanze coloranti: già abbiamo accennato, che nelle sezioni semplicemente sparaffinate, la calce si presentava in forma di granuli o di sfere brillanti, fortemente rifrangenti la luce, a contorni netti e decisi e che si differenziano perciò facilmente dal rimanente tessuto: se i pezzi erano stati fissati solo in alcool, la calce non assumeva mai il colore delle comuni sostanze di tinzione basiche e acide, ma manteneva immutato il suo caratteristico splendore: se il fissativo adoperato era invece il *Müller*, lo *Zenker*, il *Foà*, la calce tendeva a colorarsi più o meno fortemente, a seconda del tempo in cui il fissativo aveva agito, coi colori nucleari, quali l'ematossolina, la saffranina, la fucsina basica, il bleu di metilene ecc.; se poi i pezzi erano stati sottoposti ad una completa decalcificazione sia col liquido di *Ebner*, sia con quello di *Haug* o semplicemente, nelle sezioni, con una soluzione cloridrica allungata, allora i punti calcificati perdevano la caratteristica rifrangenza e apparivano occupati da una sostanza omogenea trasparente, che si colorava intensamente con tutte le sostanze nucleari ed era indifferente alle protoplasmatiche. Paragonando fra loro due preparati seriali, dei quali uno sottoposto a decalcificazione e l'altro no, si poteva convincersi che i punti già sede di deposizione

---

[1] v. Kossa, *Ueber im Organismus Kunstlich erzeugbaren Verkalkung.* (Ziegler's Beiträge, Bd. 29, 1900).

calcare, dai più fini granuli fino alle più grosse sfere, prendevano il colore nel preciso ambito della deposizione stessa, come se essa stesse a testimoniare fedelmente l'imagine positiva dei sali di calce scomparsi. Ed è notevole che in tutti i preparati eseguiti non abbiamo mai osservato la presenza di questa sostanza al di fuori dei punti di deposizione di calce, cosicchè essa rappresentava l'impronta esatta, precisa della sede precedente della calce stessa.

Consideriamo più da vicino le proprietà di questa sostanza: senza colorazione essa appariva omogenea, abbastanza rifrangente: con l'ematossilina si tingeva vivamente in viola-azzurro, con la saffranina in rosa, col bleu policromo in bleu, ecc., in una parola si comportava egualmente alla cromatina dei nuclei; col *van Gieson* non diventava rosso-granata, ma prendeva un tono bluastro sporco; col metodo di *Weigert* e di *Gram* riteneva tenacemente il colore violetto della genziana come i bacteri, i corpi di *Russel*, di *Guarnieri* ed altre forme degenerative dei tumori (¹) e forniva dei preparati assai eleganti, specie con una doppia colorazione. Non si aveva mai metacromasia con la tionina, il violetto di metile, ecc. non mai la reazione dell'amiloide nè dei corpi amilacei con l'jodo e l'acido solforico. Negativa fu pure la ricerca del ferro col metodo di *Stieda* al ferrocianuro potassico e con l'altro di *Quinke* al solfuro d'ammonio sia nei pezzi calcificati che decalcificati, sebbene *Gierke* (²) l'abbia trovata di frequente positiva nei punti in preda a calcificazione.

Infine trattata con la pepsina in soluzione cloridrica veniva da questa digerita come il rimanente tessuto.

Riassumendo, adunque, la deposizione calcare riscontrata nella rete vascolare del cervello e cervelletto era data da carbonato e da fosfato di calce e da una sostanza organica omogenea, resistente agli acidi e agli alcali, che prendeva intensamente i colori nucleari col metodo di *Weigert* e di *Gram* ed era digerita dalla pepsina. Era dessa realmente una sostanza jalina?

A questo riguardo convien ricordare che le opinioni degli AA. non sono uniformi e lasciano a queste campo confini molto incerti ed indefiniti. Già *Reklinghausen* (³) indicò col nome jalino vari composti di natura albuminoide non bene determinati dal lato chimico, ma provveduti di alcuni caratteri specialmente fisici, quali l'omogeneità, la rifrangenza,

---

(¹) STERNBERG, *Ueber die Zelleinschlüsse in carcinomen und ihre Deutung als Blastomiesceten.* (Ziergler's Beiträge, Bd. 25).

(²) GIERKE, *Ueber die Eisengehalt verkalkter Gewebe unter normalem und pathologischen Bedingungen.* (Virchow's Archiv, Bd. 1902, Hf. 2).

(³) REKLINGHAUSEN, Handbuch der Allgemeinen Pathologie, 1883.

la resistenza verso i comuni solventi, l'affinità verso taluni colori di anilina. Questi criteri per la loro indeterminatezza facevano comprendere sotto il termine di jalino una serie di prodotti patologici notevolmente diversi fra loro, per cui a poco a poco vennero a separarsi da essi alcuni gruppi chimicamente meglio definiti. Nel progresso delle ricerche però le vedute degli AA. non concordarono ancora e si formarono distinzioni diverse a seconda dei diversi patologi. Così *Klebs* (1) distinse fra le produzioni jaline quelle che avevano un'origine secretoria da quelle che avevano un'origine parablastica e le prime chiamò colloidi e le seconde più propriamente jaline. Per ricordare solo alcuni dei moderni, *Lubarsch* (2) ammette sostanze jaline di origine intracellulare, prodottesi per degenerazioni o per secrezioni e che possono essere epiteliali e congiuntivali e sostanze jaline di origine extracellulare e che possono esser ematogene o congiuntivali. *Ribbert* (3) considera la degenerazione jalina come un turbamento del ricambio legato principalmente ad alterazione intracellulare, forse in istretto rapporto coi vasi, e consistente nel depositarsi sopratutto nei connettivi di corpi albuminoidi omogenei, resistenti agli acidi ecc., e differenti per proprietà chimiche dalla sostanza amiloide. Distingue poi dalla degenerazione jalina e amiloide certi corpi detti da *Virchow* e da altri jalini e amilacei e che non rappresentano altro che sostanze morte od escrete. *Chantemesse* e *Podwissosky* (4) rilevano le grandi incertezze ancora esistenti intorno ai limiti della degenerazione jalina e la fanno consistere in una trasformazione vitale del protoplasma in una massa più o meno omogenea simile alla sostanza fondamentale della cartilagine jalina. Vogliono poi separate da essa altre produzioni, che hanno alcune delle reazioni coloranti e fisiche di questa, ma che sono dei prodotti morti probabilmente escreti dalle cellule.

(1) KLEBS, Die Allgemeine Pathologie, 1889.
(2) LUBARSCH, *Hyaline u. amyloyde Degeneration.* (Ergebnisse d. Allgemeinen Pathologie, anno IV).
(3) RIBBERT, *Allgemeine Pathologie.* (Leipzig, 1901).
(4) CHANTEMESSE et PODWISSOSKY, *Les processus generaux.* (Paris, 1901).

Lustig (1) pure riserba la designazione di degenerazione jalina per quei processi non di secrezione, ma di vera metamorfosi dei protoplasmi o delle sostanze intercellulari dei tessuti connettivi, che conducono alla formazione di sostanze fornite delle proprietà descritte da *v. Reklinghausen*, ma distinte chimicamente dalle mucine e dall' amiloide. *Ziegler* (2) dà invece al termine jalino un significato più vasto e generico e tende a riunire in un sol gruppo le varie sostanze d' aspetto omogeneo — eccettuate la mucina e l' amiloide — distinguendole con particolari denominazioni a seconda della loro origine: così egli parla di una degenerazione jalina di origine epiteliale, intendendo con questo la comune degenerazione colloide, di jalino di origine connettivale per la degenerazione jalina del connettivo, di jalino di origine essudativa per gli essudati jalini coagulati delle membrane sierose, dei reni, ecc.

Riguardo pure al meccanismo con cui questo processo si compie, esiste notevole dissonanza di opinioni tanto più giustificata in quanto che appunto la sua provenienza è considerata diversamente. È innegabile che in molti casi si tratta di una metamorfosi di tessuti, di uno squisito processo degenerativo: ne offre un esempio il connettivo dell' intima, e della media quando si ispessisce e perde a poco a poco i nuclei, diventa omogeneo, assumendo diffusamente i colori acidi, per poi talvolta disfarsi in grasso e calcificare: ma in altri casi l' aspetto della degenerazione jalina fa invece l' impressione di un vero processo di infiltrazione, come se le pareti dei vasi fossero andate impregnandosi di un liquido denso, venuto a solidificare: molti AA. con *Ziegler*, *Lubarsch* consentono appunto che nei reperti di metamorfosi jalina dei vasi si possa trattare di un vero processo di infiltrazione da parte di una tale sostanza.

Ora che la sostanza organica depositata nella rete vascolare del cervello studiato, si dovesse ascrivere al gruppo delle sostanze jaline, ci pare sicuramente ammissibile per i

(1) LUSTIG, *Patologia generale.* (Milano, 1901).
(2) ZIEGLER, *Allgemeine Pathologie.* (Jena, 1902).

suoi particolari caratteri e specialmente per l' omogeneità, la resistenza verso i comuni solventi, la diversa composizione dall'amiloide e dalla mucina, ecc.: certo essa se ne scostava per alcune reazioni coloranti in quanto dimostrava di fronte alle varie sostanze acide e basiche affinità inverse a quelle della sostanza jalina, ma non dobbiamo dimenticare che questa sostanza si trovava ora in combinazione con la calce e che questa imprime alla sostanza organica profonde modificazioni, che valgono a mutare le sue affinità tintoriali. Senza addentrarci nella complessa teoria fisica o chimica della colorazione, ricorderemo il fatto ben noto della diversa reazione colorante presentata dalla cartilagine jalina prima e dopo la calcificazione e le altre modificazioni, che si possono determinare artificialmente nei protoplasmi di mano in mano che vanno impregnandosi di sale di calce, quali nelle cellule renali con l' avvelenamento da sublimato, da jodoformio, ecc.

Quanto all' essenza del processo è assai importante notare che nel nostro caso non venne riscontrato nei vasi cerebrali l' ispessimento della media e dell' intima con tendenza alla sclerosi e alla degenerazione, non la distruzione e la neoformazione delle fibrille elastiche, non la degenerazione grassa, la degenerazione granulosa di *Lövenfeld*, ecc., ma accanto ad una perfetta integrità di tutti gli elementi della parete, la comparsa di una sostanza omogenea, trasparente, tosto impregnata di sali di calcio. Questa sostanza era nei capillari depositata sotto forma di minutissime goccioline sulla parete endoteliale, che ne veniva a poco a poco invaginata, nei vasi maggiori invece nella tonaca media ed avventizia e più tardi nell' intima trasformandola in un tubo omogeneo. Non pareva quindi trattarsi di un processo degenerativo con le varie fasi di involuzione degli elementi conducenti alla jalinizzazione e alla precipitazione di sali di calcio, ma per la sua sede, per i rapporti con gli elementi della parete, per la mancanza di forme di passaggio fra questa e quella e per il complesso della sua figura, faceva più verosimilmente pensare ad un vero processo di infiltrazione, che avesse portato alla deposizione di sostanza jalina sulla rete vascolare e alla

sua successiva calcificazione. Sotto questo riguardo quindi il processo si allontanerebbe dal concetto di una pura metamorfosi di sostanze e di sostanze intercellulari data da alcuni AA. alla degenerazione jalina, e si avvicinerebbe all'interpretazione di *Ziegler*, *Lubarsch* ed altri sulla possibilità di un processo di infiltrazione per parte di una sostanza albuminoide del gruppo jalino.

Quale possa essere la sorgente di questa sostanza, se l'endotelio, se il sangue, se altri elementi, sotto quale influenza si sia svolta, per quali ragioni si sia depositata elettivamente sulla rete vasale del cervello, non abbiamo argomenti per decidere. Certo il processo è oscuro e lascia molte lacune, che lo studio del nostro caso nè dei casi precedenti ci permette di colmare. Non crediamo però che si possa stabilire un legame fra la tubercolosi polmonare e la lesione cerebrale, dacchè questa era da ritenersi clinicamente di molto anteriore a quella e sarebbe anche per il confronto con i casi precedenti e per lo studio delle manifestazioni della tubercolosi finora note poco sostenibile. Non ci pare di dover attribuire importanza al fatto del trauma e della grave perfrigerazione subìta dal paziente, perchè ci manca il conforto di qualunque dato sperimentale: le ricerche infatti sui traumi e sugli scuotimenti del sistema nervoso e sulle perfrigerazioni non indirizzano certo su questa via. È probabile che la ragione principale sia da ricercarsi in precedenti alterazioni del cervello, le quali abbiano in qualche modo determinato notevoli turbamenti dei processi nutritivi, preparando il terreno allo svolgersi successivo della infiltrazione jalina.

Questa supposizione trova in parte conforto nella mancanza di lesioni analoghe in ogni altro viscere e sopratutto nell'osservazione che i vasi cerebrali, finchè decorrevano nelle pie meningi e alla base del cervello, apparivano assolutamente integri mentre, poco dopo penetrati nel parenchima, cominciavano a coprirsi delle granulazioni jaline e calcari: forse anche la diversa intensità della lesione nei vari punti del cervello è probabilmente da mettersi in rapporto con la diversa distribuzione assunta precedentemente da quel processo morboso, che

non ci fu possibile definire: conviene però dire che essa fu veramente singolare e non trova riscontro in alcun fatto anatomico nè anatomo-patologico. Comunque il fatto primo e fondamentale fu certamente l'infiltrazione jalina dei vasi, a cui più tardi, in armonia a una nota legge di patologia generale, è seguita la deposizione dei sali di calce. Fu solo per comodità di descrizione e per attenerci a quanto tuttaprima colpiva l'osservatore, che nel riferire il reperto della lesione del cervello, abbiamo parlato sempre di granuli e sfere calcari, per quanto la calcificazione non rappresentasse che uno stadio successivo alla deposizione della sostanza jalina.

Non facile a spiegarsi è pure la formazione delle sfere calcari osservate nei punti del cervello più gravemente lesi. La loro origine ed il loro sviluppo richiamò già l'attenzione di molti osservatori e diede luogo ad una ricca letteratura specialmente in questi ultimi anni, in cui diligenti indagini cercarono di rischiarare alcuni più discussi momenti. Queste sfere o granulazioni sabbiose (sandkörper) furono studiate sopratutto in taluni tumori meningei e cerebrali, contradistinti per la loro presenza col nome di psammoni ed in due organi del cervello, la pineale ed i plessi corodei. Secondo *Virchow* (1) essi possono avere origine molteplice e provenire ora dagli elementi cellulari, ora dalla sostanza intercellulare, ora come concrezioni libere da talune parti, ad esempio la fibrina. *Wirchow* ritiene che quando sono facilmente isolabili siano veramente delle concrezioni, tanto più che non vi trovò mai tracce nè di nuclei, nè di cellule. *Rokitansky* (2) invece tende a farle derivare da frammenti di tuboli nervosi venuti a calcificare; *Billroth* (3) piuttosto dalle guaine e dalla parete dei vasi: *Cornil* e *Ranvier* (4) dalle dilatazioni ampolliformi dei vasi, in cui precipitarono dei sali di calce formando

(1) VIRCHOW, *Die krankhaften Geschwülste*, Bd. II.
(2) ROKITANSKY, *Lehrbuch der Path. Anatomie*, 186.
(3) BILLROTH, *Beitrag zur Pathologische Histologie*, 1858.
(4) CORNIL et RANVIER, *Pathologie général*, 1900.

dei fleboliti. *Steudener* (1) e *Arnold* (2) propendono per l'origine dai fasci connettivi: *Golgi* (3) prevalentemente per quella dagli elementi cellulari ed in un caso descrisse anzi delle cellule rotonde con nucleo ovale, che egli ritenne il punto di partenza per la deposizione di altre cellule: *Bizzozero* e *Bozzolo* (4) dai fasci connettivi e dagli elementi cellulari, in cui era prima intervenuta una degenerazione jalina. Anche *Ernst* (5) dimostrò i rapporti della degenerazione jalina con la formazione dei corpi calcari, sia che provenissero dai vasi, che dal connettivo, che dalle cellule. Fra i lavori più recenti troviamo quello di *Engert* (6), di *Borst* (7), di *Ribbert* (8) per quanto riguarda i psammoni e quello di *Meyer* (9) per la pineale ed i plessi coroidei. Il primo, in base alle sue ricerche praticate su un largo materiale, ritenne che la loro origine fosse da ricercare nei vasi e nelle cellule neoplastiche. Secondo *Engert* i vasi degenerati jalinamente sarebbero la prima causa del processo: poi intorno ad essi, per ragioni insite all'accrescimento del tumore, si disporrebbero concentricamente le cellule neoplastiche, che pure verrebbero a degenerare e a calcificare. *Ribbert* ricollegò la presenza delle formazioni in parola con la comparsa di una sostanza omogenea, jalina: egli ammise questa sostanza come intercellulare sia proveniente dalla sclerosi jalina del tessuto fibrillare, sia da un processo di secrezione delle cellule; in questo caso tale sostanza si disporrebbe di frequente concentricamente intorno

(1) STEUDENER, *Zur Kenntniss des Sandgeschwülste.* (Virchow's Archiv, Bd. 50).

(2) ARNOLD, *Ein Beitrag zu der Lehre von dem Bau und der Entwickelung der Psammome.* (Virchow's Archiv, Bd. 52).

(3) GOLGI, *Ueber Bau und Entwickelung des Psammon* (Centralbl. f die med. Wissenschf., 1870).

(4) BIZZOZERO e BOZZOLO, *Ueber die primit. Geschwülste der Dura Mater.* (Wiener Med. Jahrbucher, 1874).

(5) ERNST, *Ueber Psammome.* (Ziegler's Beiträge, Bd. 11).

(6) ENGERT, *Ueber Geschwülste der Dura mater.* (Virchow's Archiv, Bd. 169).

(7) BORST, *Die Geschwülste.* (Wiesbaden, 1902, pag. 878).

(8) RIBBERT, loc. cit.

(9) MEYER, *Ueber die Structur, das Vorkommen u. die Entstehung der Sandkörper.* (Virchow's Archiv, Bd. 148).

alle cellule degenerate: anche le cellule possono presentare la degenerazione jalina ma per lo più sono tenute unite dalla sostanza intercellulare jalina. *Borst* dice di aver potuto seguire l'origine dei corpi calcari talora unicamente dai vasi, caduti in preda alla trombosi e alla degenerazione jalina, talora solo da elementi neoplastici degenerati e disposti concentricamente, infine qualche volta dal tessuto di sostegno. *P. Meyer* (1) distinse i granuli sabbiosi della pineale da quelli dei plessi coroidei per particolari varietà di struttura riguardanti la loro stratificazione e concluse, che quelli della prima sono con tutta verosimiglianza concrezioni libere, poichè era da escludersi ogni partecipazione delle cellule e del connettivo della ghiandola, mentre quelli della seconda originano o dai fasci connettivi o più spesso da talune cellule a nucleo rotondo e a scarso protoplasma, che divenute jaline, si disporrebbero in stratificazioni concentriche e alla fine calcificherebbero. Sintetizzando queste varie opinioni parrebbe quindi giusto di dover accettare una molteplice origine dei corpi calcari e ritenere che possano derivare dai vasi, dagli elementi cellulari, dal connettivo e talora presentarsi come concrezioni libere.

Oltre ai corpi calcari si trovano di frequente nel sistema nervoso, in rapporto a molti processi patologici o per semplice involuzione senile, delle altre formazioni stratificate, ma non coperte di calce, denominate non forse propriamente corpi amilacei. Anche l' origine di esse è stata considerata dagli AA. sotto diversi punti di vista e da *Klebs* (2), *Redlich* (3) messi in rapporto ad una trasformazione delle cellule di glia, da *Posner* (4) e *Ceci* (5), alla mielina degenerata delle fibre ner-

---

(1) Meyer, *Ueber die Structur, das Vorkommen u. die Entstehung der Sandkörper.* (Virchow's Archiv, Bd. 143).

(2) Klebs, *Allgemeine Pathologie,* Bd. II.

(3) Redlich, *Jahrbuch f. Psychiatrie,* Bd. 10.

(4) Posner, *Studien ueber die Steinbildungen.* (Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 16).

(5) Ceci, *Contribuzione allo studio della fibra nervosa.* (Atti dei Lincei, tomo IX, 1881).

vose, da *Siegert* [1] dall'unione della mielina con i liquidi del tessuto, da *Stroebe* [2] dai cilindri dell' asse con partecipazione della mielina.

Nel nostro caso la presenza di così gran numero di vasi in preda a jalinosi e a calcificazione farebbe al tutto prima supporre che a questi si dovesse attribuire la sorgente delle sfere stratificate, ma lo studio accurato dell' evoluzione del processo e delle sue varie forme di passaggio, ci fece escludere, che essi costituissero il più frequente punto di partenza delle sfere stesse. È solo in pochi casi che possiamo riconoscere i vari anelli, che legano i vasi alle formazioni delle sfere, ma allora queste hanno un tipo particolare, che si differenzia da quello consueto. Appaiono infatti costituite da una larga zona periferica omogenea, che corrisponde alla parete del vaso e da un centro provvisto di due o tre stratificazioni irregolari, dovuta al succedersi della deposizione di calce sopra il tessuto dell' intima proliferato e sclerosato. Oltre a ciò nel decorso del processo non abbiamo potuto osservare, che l'accrescimento delle gocce jaline infiltranti la parete si compisse in modo da dar luogo ad una struttura concentrica, nè nell' invecchiare del processo abbiamo potuto riconoscere una differenziazione in strati successivamente sovrapposti. D' altra parte se questa fosse la loro genesi, si dovrebbe incontrare con una certa frequenza una struttura stratificata anche nei vasi tagliati longitudinalmente, mentre ciò si verifica solo con estrema rarità.

Crediamo pure di dover escludere la partecipazione degli elementi della glia, perchè questa non mostrava proliferazione dei suoi nuclei; nè nello spessore delle sfere nè nei loro dintorni abbiamo mai trovato un addensamento di cellule o di altri elementi, che facesse pensare ad una derivazione da essi.

---

(1) SIEGERT, *Untersuchungen über die corpora amilacea sive amyloidea.* (Virchow's Archiv, Bd. 129).

(2) STROEBE, *Experimentelle Untersuchungen ueber die degenerativen u. reparatorischen Vorgange bei der Heilung des Rückenmarks.* (Ziegler's Beiträge, Bd. 15).

Nel cervello studiato le sfere stratificate si trovavano in quei punti, in cui la lesione vascolare era più progredita ed aveva dato luogo a fenomeni regressivi da parte del tessuto nervoso: la loro presenza coincideva esattamente con l'insorgere dei processi di atrofia, di scomparsa delle fibre nervose e si andava esagerando di mano in mano che i vasi maggiormente si alteravano e l'involuzione del parenchima diveniva più forte. Ora per quanto non ci sia stato possibile di cogliere i vari passaggi, che collegavano l'involuzione del tessuto alla formazione delle sfere, pure ci sembra probabile che a questi fenomeni di regressione si debba ascrivere una gran parte della loro genesi e che si possa ritenere verosimile che sopratutto dal disfacimento degli elementi nervosi abbia avuto origine la formazione delle sfere stesse.

Non è però da rigettare la possibilità che esse siano eventualmente dovute a una infiltrazione libera della sostanza jalina nel parenchima, ove essa per particolari ragioni abbia potuto prendere una disposizione jalina e sia poi calcificata.

Il secondo caso offertosi alla nostra osservazione è per noi interessante, perchè s'accorda nelle linee fondamentali con il caso precedente e viene a rappresentare una esatta conferma di questa rara forma morbosa.

Riguardava un individuo di circa 60 anni, del cui anamnestico sfuggì ogni notizia all'infuori di una decisa abitudine per le bevande alcooliche, e che venne accolto nell'Ospedale con sintomi catarrali acuti da parte dell'apparato respiratorio e con alcune manifestazioni nervose e convulsive non ben definite.

Al tavolo anatomico le meningi apparivano normali: i vasi della base compatibilmente all'età in buone condizioni; il cervello ben conformato con normali rapporti fra sostanza bianca e grigia: i nuclei della base esenti da rammollimenti e solo presentanti a destra un principio del cosidetto *état criblé:* il cervelletto, che pure all'esterno non mostrava variazioni di forma e di colorito, offriva al taglio degli emisferi laterali una certa resistenza ed un particolare

stridore simile a quello di pietruzze scalfitte: sulla superficie di sezione, in corrispondenza della sostanza bianca cerebrale e dei corpi dentati, si trovava un' area della grandezza di una moneta da due centesimi, che si perdeva insensibilmente nelle parti vicine e presentava sopra un fondo grigiastro opaco delle screziature biancastre e rosee: al tatto si percepiva una forte scabrezza delle superficie data dalla presenza di corpicciuoli aspri e consistenti affondati irregolarmente nel parenchima e irradiantisi fin verso la sostanza grigia corticale.

Lo scheletro era integro. Nell' apparato respiratorio si trovava una tracheo-bronchite acutissima estesa fino agli ultimi rami. Poche placche di ateroma sull' aorta: elastici e sottili i vasi periferici.

L' esame microscopico del cervelletto, praticato sopra ampi tagli orizzontali comprendenti il focolaio centrale fino alla corteccia, dimostrò che l' alterazione consisteva essenzialmente in un processo interessante i vasi sanguigni e specialmente la rete capillare. In corrispondenza di questa si trovavano numerose sfere calcari rifrangenti ed omogenee, adagiate sulla parte endoteliale, che andavano respingendo verso il lume. Nel nucleo dentato esse erano più numerose e colpivano un buon numero di vasi costituendo il focolaio più intenso del processo, divenivano più scarse di mano in mano che si procedeva verso la periferia e infine nella sostanza grigia si trovavano solo in poche circonvoluzioni limitatamente allo strato dei granuli: lo strato delle molecole era sempre libero. Verso la parte centrale le sferette circondanti i vasi erano piuttosto voluminose e qualche volta confluivano formando un cordone calcare continuo: più perifericamente rimanevano di solito isolate e segnavano a vari intervalli il decorso del vaso: in generale la loro grandezza era abbastanza uniforme ed oscillava intorno ai 8–10 μ: non si trovavano in alcun punto quelle minime gocciole simili ad una fine polverizzazione, che contraddistinguono i primi stadi del processo, per cui è forse da ritenere che questo, dopo un periodo di sviluppo attivo, non abbia progredito ulteriormente. Anche i vasi di medio calibro erano

colpiti, per quanto in grado minore, e mostravano in corrispondenza della media e dell'avventizia un anello calcare, ora costituito da una serie di sferette, ora da un manicotto omogeneo e spesso. Il comportamento degli elementi della parete dei capillari e dei vasi maggiori non differiva da quanto abbiamo descritto nell' altro caso; nessuna apprezzabile alterazione istologica della parete precedeva la comparsa della sostanza calcare, e neppure successivamente si poteva riconoscere una partecipazione attiva di essa allo svolgersi del processo: pareva che i vari elementi subissero passivamente l'invasione della nuova sostanza ed andassero mano mano scomparendo a seconda che venivano sopraffatti dal sopraggiungere di essa. Non ci dilunghiamo in particolari per evitare ripetizioni, solo ricorderemo che anche qui l' elemento elastico dei vasi mostrava una grande resistenza al processo e che d' altro canto le alterazioni proprie del tessuto nervoso, per la relativa tenuità della lesione vascolare, mancavano quasi del tutto: ed è notevole che in questo caso, in cui erano risparmiati fenomeni regressivi del parenchima, non abbiamo trovato la presenza delle sfere stratificate, così numerose nel caso precedente. La sostanza calcare constava di carbonato e di fosfato di calce e di un substrato organico, che aveva i caratteri delle sostanze del gruppo jalino. È da ritenere quindi che anche in questo caso sia preceduta una deposizione di detta sostanza, la quale poi per la sua poca vitalità sia venuta impregnandosi di sali di calce.

Le considerazioni conclusive, che lo studio di questi due casi ci consente di trarre, si possono così riassumere.

Nei vasi del cervello può avvenire l' infiltrazione di una sostanza omogenea appartenente al gruppo delle sostanze jaline: nei capillari essa si deposita sulla membrana endoteliale; nei vasi maggiori, nella media e nell' avventizia.

La deposizione di detta sostanza non è preceduta da apprezzabili alterazioni istologiche degli elementi della parete.

Probabilmente il processo comincia dalle ultime diramazioni capillari e si estende poi ai vasi maggiori.

La sostanza jalina non ha uniformità di distribuzione, ma si localizza elettivamente in alcuni territori senza che ne sia afferrabile la ragione.

La sostanza jalina ha grande tendenza a calcificare.

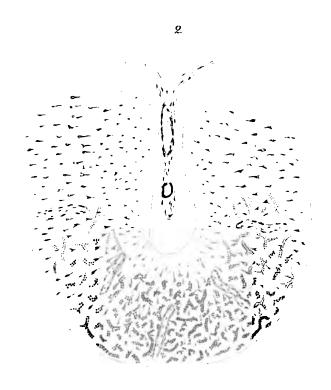
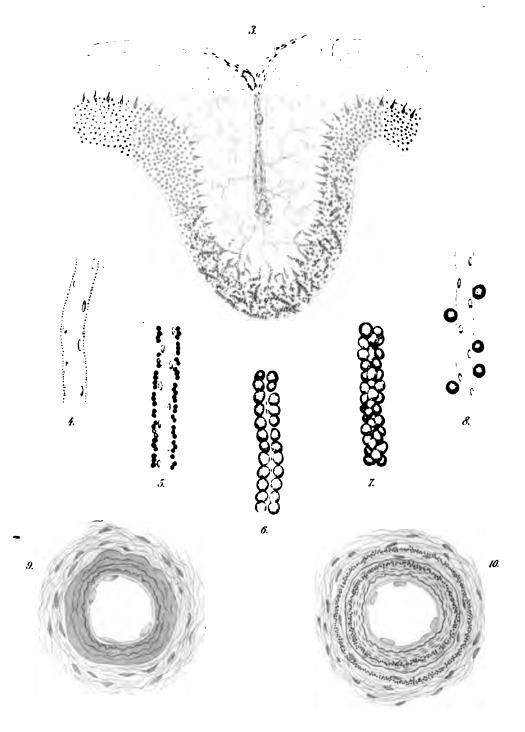
La deposizione di essa nei vasi conduce alla loro obliterazione e all' atrofia del tessuto nervoso.

Nel tessuto nervoso alterato compaiono delle sfere stratificate e calcificate.

L' eziologia del processo rimane in gran parte oscura.

Torino, 1904.

1.

2.

F. Vanzetti — *Contributo al processo di calcificazione ecc.*

F. Vanzelli – *Contributo al processo di calcificazione ecc.*

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma diretto dal Prof. E. Marchiafava].

RICERCHE SUI SIERI TOSSICI SPECIFICI PER LE CAPSULE SURRENALI.

(Con due tavole).

Dott. MARIO LEVI DELLA VIDA.

Il *Vassale*, nel 1902, in seguito alle esperienze fatte col dott. *Zanfrognini*, ha distinto nella funzione surrenale una funzione esercitata dalla sostanza corticale ed una esercitata dalla sostanza midollare.

Io ho tentato di studiare tale questione, non già valendomi dei mezzi cruenti di svuotamento adottati dal *Vassale*, ma servendomi di sieri citotossici, che inducessero la distruzione sia della sola sostanza midollare delle capsule surrenali, sia della sola sostanza corticale.

Quali sono le conoscenze che si hanno oggi intorno alla struttura, natura e funzione delle capsule surrenali?

Gli studî sui sieri emolitici e citolitici ci autorizzano a valerci di questo mezzo allo scopo di indurre delle alterazioni in un organo, ed in questo soltanto?

Ecco due questioni delle quali è necessario occuparsi brevemente prima di parlare delle esperienze da me compiute.

I.

Da argomenti, che numerosi si possono trarre dall'anatomia comparata, dalla patologia sperimentale e dall'organoterapia, in questi ultimi anni si è espresso il concetto del-

l'assoluta individualità anatomica e funzionale delle due sostanze, corticale e midollare.

Mi sembra fuor di luogo riferire la lunga serie di ricerche sopra la struttura microscopica delle capsule surrenali. Basta accennare che fin da quando si iniziarono gli studi anatomici su questi organi, gli autori vi distinsero la sostanza corticale e la sostanza midollare.

La prima è costituita di cellule rotondeggianti o poligonali, ricche di protoplasma, con nucleo piuttosto grande, contenenti numerose goccioline di grasso e quelle della zona più interna, zona reticolare di *Arnold*, granuli di uno speciale pigmento brunastro.

La sostanza midollare è costituita di cellule raggruppate in cordoni disposti senz'ordine intorno a numerosi ed ampî spazi sanguigni. Queste cellule sono di forma più irregolare che quelle della sostanza corticale, meno ricche di protoplasma, hanno un nucleo più piccolo e presentano delle speciali reazioni microchimiche che permettono di differenziarle dalle cellule della sostanza corticale [1].

Pochi autori negano questa netta distinzione, e fra essi il *Moers*, il quale ritiene che le due sostanze siano formate di elementi simili, con simile comportamento verso i reagenti: gli altri tutti ammettono assoluta diversità di natura fra le due specie di cellule.

* * *

Nei primi lavori sull'embriologia delle capsule surrenali dei vertebrati non si fa distinzione fra l'origine della parte corticale e della midollare. *His*, *Waldeyer*, *Leidig* facevano de-

[1] *Colin* è stato il primo, nel 1896, a notare come la sostanza midollare, trattata con soluzioni di percloruro di ferro, assuma una colorazione speciale. Poco dopo *Vulpian*, da una serie di ricerche sistematiche, concluse che nelle cellule midollari è contenuta una sostanza speciale, colorabile in rosa collo jodio e col bromo; in bleu, in violetto o in verde coi sali di ferro. Ma la reazione più caratteristica e più facilmente attuabile nei preparati microscopici è quella che presentano le cellule della sostanza midollare coll'acido cromico o con i suoi sali; le cellule hanno una speciale affinità per queste sostanze, colorandosi in bruno (*Henle*).

rivare le capsule surrenali da un resto del corpo di *Wolf.* A questa prima teoria fecero seguito da una parte la derivazione connettivale delle capsule surrenali da un blastema situato fra l'aorta e il pronefro, ammessa da *Kölliker*, *Gottschau*, *v. Brunn*; dall'altra la teoria dell'origine epiteliale di esse, o dai corpuscoli del *Malpighi* e canali del pronefro (*Weldon* nei selaci, rettili e uccelli; *Hoffmann*, ecc.) oppure dall'epitelio del peritoneo (*Janosik*, *Valenti*, *Inaba*, ecc.).

Hans Rabl è il primo che parla chiaramente di un'origine diversa della sostanza corticale e della midollare; quella deriva dall'epitelio del celoma, questa deve riguardarsi come una dipendenza del simpatico. Le ricerche embriologiche del *Fusari*, e quelle più recenti del *Giacomini* e del *Kohn*, confermano ed illustrano l'origine epiteliale della sostanza corticale, l'origine dall'abbozzo del simpatico della sostanza midollare.

* * *

L'anatomia comparata poi ci dimostra come i rapporti tra la sostanza corticale e la midollare siano diversi nelle varie classi di animali; nei selaci esse si trovano come due organi separati: il corpo interrenale, impari, omologo alla sostanza corticale; i corpi surrenali di *Balfour*, organi pari, omologhi alla sostanza midollare: negli uccelli le cellule delle due sostanze sono disposte a cordoni, riuniti tra loro senza ordine; nei mammiferi la sostanza corticale si trova tutta attorno alla midollare, che costituisce il centro dell'organo.

* * *

La funzione delle capsule surrenali, dal 1856 a oggi, è stata oggetto di moltissime e lunghe ricerche.

Il primo problema che si è presentato, e che ancora non si può dire risolto, è stato quello di vedere se le capsule surrenali fossero organi necessari per la vita. *Brown-Séquard* distruggendo le due capsule surrenali ebbe costantemente la morte degli animali. Per citare solo alcuni dei principali la-

vori, ricorderò come *Abelous* e *Langlois* giunsero agli identici risultati di *Brown-Séquard; Hultgren* e *Andersson* ebbero un solo caso di sopravvivenza. Numerosi altri sperimentatori (*Tizzoni*, *Supino*, *De Dominicis*, *Donetti* ed altri) ammettono invece che gli animali, e specialmente i conigli, possono talvolta sopravvivere alla scapsulazione completa, pur riconoscendo che la ablazione non è senza effetti dannosi sugli animali stessi. *Marenghi*, in un recente lavoro, estirpando le capsule surrenali a cavie, conigli e gatti, venne a negare l'esistenza di un gruppo di fenomeni acutissimi consecutivi alla ablazione delle capsule surrenali, ed affermò che cavie, conigli e gatti possono sopravvivere anche a lungo se l'ablazione delle due capsule sia praticata a distanza; che nella cavia e nel coniglio in seguito alla ablazione bilaterale si determinano fatti di ipertrofia compensatoria nella porzione ghiandolare della ipofisi; in tutte queste esperienze il *Marenghi* potè poi controllare alla sezione la mancanza di capsule surrenali accessorie. D'altra parte anche recentemente altri AA. hanno osservato che alla ablazione totale delle capsule soprarrenali, fatta colla più scrupolosa osservanza della tecnica operatoria, consegue fatalmente la morte (*Matsoukis*).

La importanza funzionale delle capsule surrenali, del resto, oltre che dagli esperimenti di estirpazione, è provata anche dalle lesioni che si trovano in esse in molte malattie infettive e nelle intossicazioni. *Chowsteck*, *Langlois* e *Charrin*, *Roger*, *Gley*, *Foà*, *Oppenheim* dimostrarono, in tutte le infezioni acute, lesioni di natura congestiva ed emorragica con sparsi focolai necrotici cellulari; *Giannotti* e *Tedeschi* hanno trovato lese le capsule surrenali nei pellagrosi; *Sertoli* in animali idrofobi vi ha trovato il virus rabido; *Roger* e *Gley* osservarono ipertrofia delle capsule nelle cavie tubercolotiche; io in cani, avvelenati con bicloruro di mercurio e con acetato di piombo, ho trovato costantemente focolai emorragici e di necrosi, relativamente numerosi, nella sostanza corticale; e lesioni analoghe più o meno gravi, controllate coll'esame microscopico, ho constatato in animali morti in seguito alle inoculazioni di microrganismi varî e dei filtrati di brodocolture di germi tossici.

In quanto alla essenza della loro funzione le capsule surrenali sono state considerate sotto due punti di vista:

a) Vi è chi ha sostenuto che le capsule surrenali abbiano il compito di elaborare una sostanza e di versarla nell'organismo: questa sostanza avrebbe un'azione sul tono dei centri vasomotori, cardiaci e respiratorî, e probabilmente anche sui centri del tono muscolare: così *Cybulski*, *Szimonowicz* e altri.

b) Altri autori hanno ammesso invece che funzione precipua delle capsule surrenali sia quella di neutralizzare, e successivamente rimettere in circolo, delle sostanze tossiche che si formano nel metabolismo organico (*Gomez*), specialmente nel lavoro muscolare (*Fratelli Marino-Zuco*, *Guarnieri*, *Albanese*, *Dutto*, *Carbone*), o sostanze che giungono all'organismo con l'alimentazione (pirocatechina), come crede il *Mühlmann*.

Il *Vassale*, fin dal 1898, col solo scopo di ovviare all'obiezione che gli effetti dannosi dell'estirpazione delle capsule surrenali fossero dovuti a lesioni nervose collaterali, aveva tentato nei conigli l'ablazione delle capsule mediante lo svuotamento con un cucchiaino tagliente. Egli era allora, come tutti, nella credenza di un'unica funzione capsulare. Solo più tardi, nel 1902–1903, il *Vassale* stesso con una serie di ricerche sugli estratti di capsula surrenale si convinse dell'azione differente dei due estratti, corticale e midollare.

Da questi studî;

dal complesso dei fatti già messi in rilievo a proposito dell'anatomia comparata e dell'embriologia delle capsule surrenali;

dall'osservazione della struttura delle capsule surrenali anomale, talvolta composte di sola sostanza corticale, tal'altra di sola midollare;

dagli studî del *Kohn* sulle cellule cromaffini delle capsule surrenali, corrispondenti per struttura e per origine agli altri organi cromaffini, e contenenti (*Biedel* e *Wiesel*, *Vincent*) lo stesso principio attivo contenuto pure nell'estratto dei corpi sopra renali di *Balfour* dei selaci e nell'organo parasimpatico di *Zuckerkandl;*

il *Vassale* pensò ad una funzione distinta della sostanza corticale e della midollare. Egli riprese perciò, con la collaborazione dello *Zanfrognini*, gli esperimenti sullo svuotamento delle capsule surrenali, e giunse al risultato che togliendo ad un animale tutta la sostanza midollare si provoca in esso la morte con i medesimi sintomi dello scapsulamento completo. Il *Vassale* perciò conclude sulla importanza funzionale preponderante della sostanza midollare, la cui mancanza dà fenomeni acutamente mortali.

Nè voglio tralasciare altri lavori comparsi nello stesso anno di quello del *Vassale* e *Zanfrognini* e che fatti indipendentemente da questi autori giungono però a conclusioni che mirabilmente si accordano con quelle sopra enunciate: i lavori di *Bernard* e *Bigard* i quali studiarono le capsule surrenali in varie intossicazioni fisiologiche (fatica) e patologiche descrivendo le modificazioni ed alterazioni cellulari rilevabili nelle due sostanze; le esperienze di *Salvioli* e *Pezzolini* i quali si occuparono dei fenomeni che si osservano in seguito alla inoculazione di estratti ora della sola sostanza midollare ora della sola sostanza corticale; e specialmente le osservazioni di *M.* e *M*me *Cristiani* i quali, con estirpazioni totali da un lato e parziali dall'altro delle capsule surrenali, giunsero alla conclusione che se non bastava l'intera sostanza corticale a salvare l'animale dalla morte, pur poteva bastare una piccolissima quantità di sostanza midollare; onde a questa si deve la preponderanza nella funzione surrenale.

II.

Quali sono gli studî che ci hanno portato alle nostre conoscenze attuali sui sieri emolitici e citolitici, quali i risultati ottenuti, quali le questioni ancora dibattute?

Si era constatato da lungo tempo che la trasfusione a un animale del sangue di un animale di altra specie produceva in quello alterazioni delle emazie. *Daremberg* e *Buchner* dimostrarono che questo potere globulicida appartiene al siero.

Inoltre *Daremberg* dimostrò che i globuli rossi del sangue di un animale, trasfusi nelle vene di un animale di altra specie, sono distrutti nel sangue circolante così come lo sono *in vitro*.

Belfanti e *Carbone* misero per primi in rilievo il fatto che iniettando sotto la pelle o nel peritoneo a un animale di specie *A* il sangue di un animale di specie *B*, il siero del primo diviene tossico verso gli animali di specie *B*; e il *Bordet* constatò *in vitro* che il siero ha assunto la proprietà di distruggere i globuli rossi dell'animale di specie *B*, è cioè emolitico.

Più tardi, per opera di altri sperimentatori, fu dimostrato che si possono con analogo procedimento ottenere non solo delle emolisine, ma anche delle citolisine.

Occupiamoci anzitutto brevemente delle emolisine visto che gran parte di ciò che diciamo di esse vale anche per le citolisine.

Dal fatto che il siero di sangue di alcune specie ha normalmente un potere emolitico per animali di specie diversa; e che si possono d'altra parte artificialmente produrre delle emolisine con inezioni di sangue eterogeneo in un animale che normalmente non ne contiene; sorge naturale la distinzione delle emolisine in fisiologiche e artificiali (*London*).

Ehrlich e *Morgenroth* riscaldando a + 55° il siero di capra videro che esso perdeva ogni proprietà dissolvente verso il sangue di cavie e di conigli, pur non perdendo il potere di agglutinarne i globuli rossi. Se però ad esso si aggiungeva, dopo tale riscaldamento, del siero di cavallo, che normalmente non è emolitico verso gli stessi animali, il sangue di capra riacquistava intero il suo potere dissolvente. Conclusero perciò per l'esistenza nel siero emolitico di due sostanze distinte, l'una che si distrugge col calore (e inoltre col raffreddamento prolungato a 0°, con l'aggiunta di acidi) e che chiamarono *complemento o addimento* (citasi di *Metschnikoff*; alessina di *Bordet*, *Buchner*, *London*), l'altra che resta invariata, sottoposta a tali azioni termiche e chimiche, cui chiamarono *Zwischenkörper o Immunkörper* (sostanza sensibilizzatrice di *Metschnikoff* e *Bordet*, *Antikörper* di *Buchner*, desmone di *London*).

Bordet per primo fece notare chiaramente le tre proprietà

che si trovano unite in un siero emolitico: proprietà di agglutinare i globuli rossi, di discioglierli, di precipitare il siero (agglutinine, emolisine, precipitine).

Ascarelli nel laboratorio di patologia generale di Roma ripetè le esperienze di *Bordet*, ma da un altro punto di vista. Egli si servì delle prove *in vitro* solo per saggiare il potere emolitico del siero di un animale preparato, e si occupò principalmente delle alterazioni anatomo-patologiche che si riscontrano sia nell'animale che deve fornire il siero emolitico, sia negli animali con questo siero inoculati.

Secondo *Bordet* l'azione della emolisina sui globuli rossi sarebbe qualche cosa di analogo alla fissazione dei colori; secondo altri si tratterebbe di una vera combinazione chimica; secondo *Baumgarten* l'azione del siero emolitico è fondata sull'azione dannosa di un anticorpo che si estrinseca rendendo sensibili le emazie alla anisotonia del siero stesso rispetto alle emazie da disciogliersi.

Il sangue di animali della stessa specie non sempre dà origine ad isoemolisine (*Ehrlich* e *Morgenroth*); autoemolisine sarebbero state osservate soltanto in qualche caso da *Ehrlich*.

In quanto al meccanismo di produzione dell'emolisina (e così pure della citolisina) vi è la teoria di *Ehrlich*, secondo la quale l'emolisina sarebbe un prodotto di secrezione degli elementi istologici dell'animale inoculato, e quella di *Buchner* secondo la quale l'emolisina sarebbe data dalla disgregazione dei corpuscoli rossi iniettati; secondo il *London* poi il desmone artificiale sarebbe solo il desmone fisiologico modificato in un modo sconosciuto dalle iniezioni di sangue eterogeneo.

* * *

Con procedimento analogo a quello usato per ottenere le emolisine vari sperimentatori ottennero dei sieri citolitici, ed il primo impulso a queste ricerche fu dato dal *Metschnikoff* col suo studio sul riassorbimento delle cellule e con i successivi studî sulle citossine. In questi studî egli dimostra che il siero di un animale, cui sia stato iniettato un estratto di organo di ani-

male di specie diversa, esercita, se inoculato in questo animale, un'azione citolitica elettiva sullo stesso organo ed ammette così una vera specificità dei sieri ottenuti dagli animali trattati con emulsioni di cellule.

Di sieri citolitici se ne sono ottenuti moltissimi, sia per alcune date cellule dell'organismo, sia per il parenchima dei singoli organi.

Fra i primi citerò il siero leucolitico ottenuto da *Delezenne* e *Metschnikoff* e poi dal *Besredka*; il tricotossico (che arresta il movimento delle ciglia vibrattili delle cellule epiteliali della trachea) di *von Düngern*; lo spermotossico preparato dapprima dal *Metschnikoff* e che fu poi oggetto di lunghe ricerche per *Landsteiner*, *Moxter*, *Métalnikoff*, *Weichardt* e ultimamente per *London.*

In quanto agli altri si può dire che nessun organo è stato dimenticato. Sono stati preparati sieri tossici per la sostanza renale da *Lindemann*, *Néfédieff*, *Castaigne* e *Rathéry*, *Ascoli* e *Figari;* un siero epatotossico dal *Delezenne;* delle neurotossine da *Enriquez* e *Sicard*, *Centanni*, *Delezenne*, *Ravenna*, *Sartirana*, *Boeri;* dei sieri tossici per il pancreas (*Surmont*), per la tiroide (*Gontscharukov*, *Markowski*), per le capsule surrenali (*Bigard* e *Bernard*, *Sartirana*), per l'ovaio (*Ceconi* e *Robecchi*), per il midollo delle ossa (*Sulli*), per le fibre muscolari del cuore (*Centanni*, *Ravenna*, *Ferranini*), ed altri ancora.

Nè gli studi sull'emolisi e la citolisi, che tanta luce hanno recato nel campo della batteriolisi, si sono appagati della preparazione di sieri tossici per questo o per quel tessuto dell'organismo; ma gli autori, investigando altre proprietà in questi sieri e negli animali con essi inoculati, aprirono la via allo studio delle anticitolisine che ha poi trovato un riscontro nelle nuove ricerche sulle antibatteriolisine: così *Bordet* ed *Ehrlich* e poi *Clairmont* e *Kraus* ottennero una antiemotossina, *Metschnikoff* e *Métalnikoff* una antispermotossina *Sulli* una antimielotossina; *Delezenne* potè immunizzare attivamente e passivamente dei cani contro il siero epatotossico.

Compiuta così la rapida enumerazione dei più importanti studi fatti sulle emolisine e sulle citolisine, mi rimane a trat-

tare la questione della specificità dei sieri emolitici e citolitici, questione che è stato punto di partenza delle mie esperienze.

Esiste realmente una specificità e in quale senso va essa intesa?

In senso assoluto si dovrebbe chiamare specifico verso un animale *A* quel siero di animale *B* che abbia un' azione tossica elettiva per l'organo che ha servito a inoculare l'animale *B* e verso la sola specie *A*. Soddisfano i sieri citolitici a questa condizione?

La specificità dei sieri è stata studiata a lungo e minuziosamente per quell' anticorpo contenuto nei sieri emolitici (e inoltre nel siero di animali preparati con soluzioni di sostanze proteiche), che ho detto avere la proprietà di determinare la formazione di un precipitato (precipitina di *Bordet*).

In quanto alla specie, mentre alcuni come *Leblanc* ammettono una specificità assoluta, altri, come *Lanoissier* e *Lemoine* ammettono che l' azione precipitante di un siero tenda sempre più a divenire nulla, per quanto più la specie dell' animale sul siero del quale si prova la reazione precipitante è diversa da quella dell' animale che ha fornito il sangue. Questo modo di vedere è condiviso dal *Falloïse* e da molti altri.

Per studiare la specificità dei sieri verso la sostanza che ha servito per la preparazione degli animali furono fatte esperienze da *Nolf*, *Leblanc* e *Falloïse* sul potere precipitante del siero di un animale preparato ora colle sole albumine ora con le sole globuline del siero. E i risultati di questi studi portarono gli AA. a concludere che il siero di un animale preparato con sole albumine o con sole globuline è capace di precipitare, non soltanto con un' enorme preponderanza, ma esclusivamente nel primo caso l' albumina del siero, nel secondo la globulina.

Altri sperimentatori però non poterono ottenere gli stessi risultati. Si ammette perciò quasi generalmente che si deve interpretare la specificità di un siero in un senso un po' più largo e si deve tener conto delle così dette *reazioni di gruppo*. I limiti del mio lavoro non mi permettono di entrare in maggiori dettagli a questo proposito.

Se veniamo ora a considerare i sieri citolitici, dobbiamo premettere che quasi tutti gli autori (*London*, *Néfédieff*, *Boeri*, ecc.) hanno osservato in questi sieri accanto alla citotossina una emolisina, malgrado che questa non esplichi un' azione notevole. Per spiegare questo fatto sembra ovvio l'ammettere che esso sia dovuto all' introduzione di una certa quantità di sangue insieme con l'estratto di organi nell' animale che si vuole preparare: sangue che non è possibile separare e che è naturale induca nel siero dell' animale preparato la formazione di un' emolisina. Però questa spiegazione non basta, come avrò occasione di esporre parlando delle mie esperienze. Ma a parte la presenza di una certa quantità di emolisina, dalla enumerazione che ho fatto dei sieri citolitici finora ottenuti, parrebbe si dovesse concludere per una specificità delle citolisine; a meno che non si voglia supporre che tutti gli autori abbiano preso in considerazione le lesioni anatomopatologiche soltanto in quegli organi nei quali *a priori* essi ritenevano si dovessero produrre. Però attualmente nel laboratorio di *Guarnieri*, il *Marassini* con i suoi esperimenti crede di poter concludere in senso contrario alla specificità dei sieri citolitici.

L' A. iniettò nel peritoneo dei conigli una emulsione di sostanza epatica di animali della stessa specie e osservò alterazioni a carico del fegato e dei reni; fatto questo riconosciuto del resto anche da *Albarran* e *Bernard*.

Il siero dei conigli preparati si mostrò tossico, se inoculato in altri conigli, inducendo anche in questi profonde lesioni non solo nel fegato ma anche nei reni.

In base a tali esperienze non è forse conclusione eccessiva il negare la specificità dei sieri citolitici?

Un siero deve essere considerato specifico in rapporto alle alterazioni che esso primitivamente induce introdotto nell' organismo, e non in rapporto alle alterazioni che consecutivamente si possono stabilire nei vari organi. I reni ed il fegato rappresentano entrambi organi depuratori dell' economia ed entrambi vanno quindi soggetti all' azione nociva di tutte le sostanze tossiche introdotte in circolo. È naturale che

all' inoculazione di un siero citolitico consegua, non come effetto immediato, ma come effetto indiretto, l' alterazione degli organi che hanno il compito di liberare l'organismo dalle sostanze nocive. Si potrebbe dire non specifico un siero epatotossico soltanto quando messo a contatto col fegato e con la sostanza renale al di fuori dell' organismo, *in vitro*, inducesse in entrambi alterazioni manifeste.

Esperienze proprie.

Le mie ricerche possono essere distinte in tre gruppi:

Nella prima serie di esperienze ho preparato, come fecero *Bigard* e *Bernard*, delle anitre con iniezioni endo–peritoneali o intramuscolari di emulsioni di capsule surrenali di cavia ed ho inoculato il siero delle anitre così trattate a cavie normali. Tanto delle anitre preparate quanto delle cavie inoculate ho studiato le alterazioni degli organi. Ho poi paragonato gli effetti della inoculazione di siero di anitra preparata con capsule surrenali con quelli conseguenti alla inoculazione di siero di anitra normale e di siero di anitra preparata con sangue di cavia.

Nella seconda serie di esperienze, servendomi ancora di animali della stessa specie, ho tentato di ottenere un siero tossico per la sola sostanza corticale delle capsule surrenali di cavia ed uno per la sola sostanza midollare, preparando le anitre rispettivamente con le iniezioni di estratto di sostanza corticale o di estratto di sostanza midollare; ed ho studiato le alterazioni indotte dai due sieri.

Nella terza serie finalmente ho ripetuto lo stesso procedimento variando soltanto la specie degli animali sui quali sperimentavo.

* * *

Per ciò che riguarda la tecnica ecco alcune notizie sui metodi da me adottati.

Le capsule surrenali venivano dissecate asetticamente da cavie appena uccise; per fare l' estratto delle capsule *in toto* esse erano poste in un mortaio insieme con una polvere insolubile e pesante; io

ho adoperato la polvere di marmo; il tutto precedentemente sterilizzato. Si pestavano per qualche minuto le capsule e alla poltiglia si aggiungevano alcuni cc. di soluzione fisiologica di cloruro di sodio; si raccoglieva quindi la parte liquida mentre nel fondo del mortaio restava, insieme con la polvere di marmo, tutto il tessuto connettivo che non era stato triturato, compreso quello delle capsule fibrose. Per fare gli estratti separati delle due sostanze, dopo aver sezionato secondo il loro maggiore asse le capsule surrenali, con un bisturi appuntito e molto tagliente, separavo, nei limiti del possibile, la sostanza midollare dalla corticale, e postele in due mortai procedevo come ho descritto sopra. Era inevitabile che nell'estratto della sostanza midollare fosse compresa parte delle cellule pigmentate della zona reticolare.

Di tutti gli estratti ho fatto le colture in agar e brodo: di solito i terreni di coltura sono rimasti sterili; talvolta si sono sviluppati dei germi che, studiati colturalmente e microscopicamente, erano identificabili con micrococchi dell'aria o con sarcine, e varie volte mediante inoculazioni nel peritoneo di cavie mi sono accertato non trattarsi di forme patogene.

Nelle anitre ho dovuto ricorrere per raccogliere il sangue al salasso della giugulare, essendo in tutte le parti del corpo le arterie esilissime e facilmente lacerabili; introducevo una cannla di vetro nel capo periferico della vena e potevo così sempre raccogliere una discreta quantità di sangue.

Gli organi dei vari animali sono stati fissati in alcool assoluto, in sublimato acetico, in liquido di *Zenker*, in liquido di *Müller* e talora nel liquido di *Flemming*. Per la colorazione di solito mi sono servito di ematossilina ed eosina; in casi speciali del carminio, della safranina, della colorazione di *Altmann*.

I.

Quale esperimento preliminare ho inoculato due cavie (cavia 2 e cavia 8) con forti dosi di siero di anitra normale (anitra *D*). Le cavie hanno sopportato perfettamente le iniezioni; l'una ha sopravvissuto per oltre 4 mesi, l'altra, sacrificata dopo 8 giorni, non ha fatto rilevare, nè all'esame macroscopico nè al microscopico, alcuna alterazione.

Un'anitra (anitra *E*) è stata preparata con sangue defibrinato di cavia, ricevendone con iniezioni endoperitoneali in varie riprese cc. 60. Il siero dell'anitra *E* è stato inoculato in una cavia (cavia 3) sottocute nella dose di 10 cc. La cavia è morta dopo 8 giorni, e l'autopsia ha fatto notare: peritoneo lucido, cavità addominale asciutta; a carico degli organi toracici sangue molto fluido nel cuore e nei grandi vasi, ipostasi nel lobo inferiore del polmone sinistro; degli organi addominali fegato, reni, capsule surrenali congesti, milza scura, nerastra, con lacune della

polpa splenica molto evidenti. All'esame microscopico nella milza enorme accumulo di cellule globulifere nelle lacune della polpa; nei reni rigonfiamento torbido e degenerazione vacuolare negli epiteli dei tubuli contorti; nelle capsule surrenali, nel fegato e negli altri organi non si vedono alterazioni.

Con l'estratto di capsule surrenali di cavia *in toto* ho inoculato 5 anitre: ad alcune ho iniettato, a giorni alterni, piccole dosi progressivamente crescenti di estratto, e la preparazione ha durato per parecchio tempo, fino a due mesi; ad altre ho praticato tre o quattro iniezioni, alla distanza di 8 o 10 giorni l'una dall'altra, di alte dosi di estratto (10-12 capsule surrenali di cavia).

Le iniezioni furono praticate ad alcune anitre nella cavità peritoneale, ad altre nello spessore dei muscoli pettorali. Il sangue mediante salasso della giugulare fu raccolto ora 2 o 3 giorni dopo l'ultima iniezione, ora nella terza settimana dopo l'ultima iniezione stessa.

Un solo animale (anitra *A*) subito dopo le prime iniezioni di dosi piccolissime (gr. 0,0125 in tre volte), iniezioni fatte a giorni alterni nei muscoli pettorali, si mostrava abbattuto, teneva le ali abbassate trascinandole per terra, camminava barcollando. Si raccoglie subito il sangue, ma sotto l'operazione l'anitra soccombe. Del siero di quest'anitra si praticò una iniezione sottocutanea di 8 cc., nell'addome di una cavia del peso di gr. 280 (cavia 1). La cavia non ha presentato alcun disturbo per lo spazio di 15 giorni, dopo i quali è stata sacrificata. All'esame macroscopico e microscopico dei vari organi nulla si è riscontrato di anormale.

Anitra B. — Ha avuto nello spazio di 17 giorni, a giorni alterni, iniezioni intramuscolari di dosi crescenti di capsula surrenale di cavia; complessivamente le sono stati inoculati gr. 0,60 di sostanza capsulare (corrispondenti a circa 5 capsule surrenali): non ha mai presentato disturbo alcuno. Quattro giorni dopo l'ultima iniezione si raccoglie il sangue della giugulare e si iniettano cc. 8 $^1/_2$ del siero, da esso separato, a una cavia di gr. 320 (cavia 4). L'autopsia dell'anitra *B* non fa rilevare nessuna alterazione macroscopica dei vari organi: nel punto delle iniezioni si notano in mezzo al tessuto muscolare dei tramiti di tessuto fibroso e un piccolo ematoma superficiale. Microscopicamente neppure è dato rilevare alterazione alcuna nelle sezioni dei vari organi, tranne un leggiero aumento delle cellule globulifere nella milza. La cavia 4 dopo quattro giorni soccombe. Essa presenta un'ulcerazione in via di cicatrizzazione nel punto di iniezione con edema gelatinoso giallastro del derma e del sottocutaneo. All'autopsia: peritoneo lucido, asciutto; fegato congesto; milza alquanto ingrossata, iperemica, con corpuscoli evidenti; reni congesti con netta distinzione delle due sostanze; le capsule surrenali sono aumentate di volume e di peso (gr. 0,375) fortemente congeste, diminuita ne è la consistenza; alla sezione si nota che

la sostanza midollare è quasi poltacea e di colorito grigio scuro. Nulla di notevole negli altri organi. Le colture del sangue del cuore sono riuscite negative. All'esame microscopico: nelle capsule surrenali non è dato accertare alcuna alterazione evidente, tolto un certo grado di iperemia; degli altri organi il reperto è negativo se si toglie una dilatazione degli spazi della polpa splenica, con discreto aumento delle cellule globulifere.

Anitra C. — Le furono praticate per lo spazio di due mesi, a giorni alterni, inoculazioni intramuscolari dell'estratto di capsule surrenali di cavia, complessivamente gr. 5,0 di sostanza capsulare (corrispondenti a circa quaranta capsule). Il siero dell'anitra *C* si è mostrato inattivo, inoculato nel peritoneo di due cavie (cavia 5, cavia 6), le quali sono vissute perfettamente senza diminuire di peso per oltre quattro mesi.

Anitra F. — Riceve quattro iniezioni endoperitoneali complessivamente di gr. 0,6 di capsula surrenale di cavia (circa 5 capsule). Nessun disturbo e nessuna alterazione macroscopica rilevabile all'autopsia; microscopicamente nulla, tranne un leggerissimo aumento delle cellule globulifere della polpa splenica. Il siero di questa anitra si è mostrato inattivo inoculato nel cavo peritoneale di una cavia (cavia 7).

Anitra I. — Ha ricevuto quattro iniezioni endoperitoneali di estratto di capsula surrenale di cavia; le iniezioni furono praticate alla distanza di una settimana l'una dall'altra ed erano di 12 capsule ciascuna; il sangue è stato raccolto venti giorni dopo l'ultima iniezione. Il siero, inoculato intraperitonealmente a quattro cavie (cavie 9, 10, 11, 12) nelle propozioni da $^1/_{125}$ fino a $^1/_{40}$ del loro peso, non ha prodotto in esse alcun disturbo; la cavia 11, sacrificata dopo 5 giorni dall'iniezione, non ha lasciato rilevare all'autopsia alcuna alterazione nelle capsule surrenali e negli altri organi; l'esame microscopico riesce completamente negativo per le capsule surrenali; nella milza si vedono cellule globulifere, non in grandissimo numero; nessuna alterazione negli altri organi.

* * *

Dalle cinque anitre, preparate con estratto di capsule surrenali *in toto*, non ho potuto dunque ottenere un siero che si sia dimostrato sicuramente attivo se inoculato nelle cavie.

Questo risultato contradice a quelli ottenuti da *Bigard* e *Bernard*, i quali affermano di avere ottenuto con iniezioni di siero di anitra preparata con le stesse dosi iniettate nello stesso periodo di tempo di capsule surrenali di cavia, quali io ho adoperato per l'anitra *I*, effetti dannosi per le cavie le quali morivano con i sintomi ritenuti caratteristici dello scapsula-

mento; e all'autopsia mostravano alterazioni gravi delle capsule surrenali.

Spinto dalla differenza dei risultati ottenuti *in vivo* volli provare *in vitro* l'azione del siero di anitra preparata nella maniera descritta.

Ho preso perciò delle capsule surrenali di cavia e di esse alcune ho posto per dodici ore nel siero dell'anitra *I*, altre per controllo le ho tenute per lo stesso tempo in una soluzione fisiologica di cloruro di sodio, ed altre finalmente nel siero di anitra normale. Ho quindi fissato le varie capsule nello stesso liquido, sublimato acetico, e ne ho trattato le sezioni con le stesse soluzioni coloranti, ematossilina ed eosina. Che il siero sia penetrato sicuramente nell'interno delle capsule lo dimostra la presenza di alcuni corpuscoli rossi nucleati di anitra contenuti nel siero, nell'interno dei vasi delle capsule surrenali, fino nei più esili capillari. Ora mentre le capsule che sono state in soluzione fisiologica od in siero di anitra normale non mostrano alterazione alcuna nella loro struttura, le capsule surrenali che sono state a contatto del siero dell'anitra *I* presentano tali alterazioni da rendere pienamente convinti di un'azione citolitica del siero stesso.

All'esame delle sezioni infatti si nota:

Le cellule della zona glomerulare presentano in alcuni tratti della superficie corticale delle capsule alterazioni nucleari e protoplasmatiche.

Le alterazioni nucleari si possono così raggruppare: in alcuni punti i nuclei hanno perduto la capacità di assumere la ematossilina, in modo che appaiono nei preparati come vescicole omogenee o con poche granulazioni cromatiche sparse qua e là; in altri punti il nucleo è diffusamente ed uniformemente colorato (ipercromatosi); in altri ancora è notevolmente rigonfio e presenta uno o più corpuscoli nucleari: nei nuclei meno alterati si nota sempre una frammentazione della sostanza cromatica che appare in finissimi granuli sparsi in mezzo alla porzione acromatica. La membrana nucleare è conservata ed in alcuni punti intensamente colorata. In alcune cellule è nettamente distinguibile il processo di carioressi e la

sostanza cromatica del nucleo è sparsa in finissimi granuli nel protoplasma cellulare. In alcuni preparati si veggono figure di mitosi (fig. 1) per lo più allo stato di gomitolo lasso (spirema lasso) e tali figure mostrano delle alterazioni molto evidenti nei cromosomi; essi appaiono diversamente penetrati dal colore, deformati, ed alcuni fusi in gruppi, in modo che risultano dalla loro unione delle masse irregolari. Alcuni cromosomi a forma di bacilli virgola o di bastoncelli diritti, sono ipocromatici; accanto a questi si trovano dei cromosomi rotondeggianti ipercromatici. Si trovano anche figure di piastre equatoriali, con rigonfiamento, ipercromatosi o ipocromatosi dei cromosomi; il fuso acromatico non è visibile. Queste alterazioni delle figure di mitosi sono evidenti specialmente nella parte più superficiale della zona fascicolata.

Il protoplasma si presenta o uniformemente colorato, senza granulazioni, o con vacuolizzazioni che in alcuni punti giungono ad occupare tutto il corpo cellulare. Una differenza costante è che mentre il protoplasma cellulare della sostanza corticale nelle capsule surrenali trattate con siero normale assume debolmente l'eosina, in modo che risalta la struttura reticolare del protoplasma nella zona fascicolata, la struttura granulare nelle cellule della zona glomerulare, e uniformemente tinta in rosa appare la zona reticolare di cui poche cellule mostrano alcuni granuli; il protoplasma delle cellule di capsule trattate con siero di anitra *I* non assume quasi affatto l'eosina, e il reticolo rimane incolore; le maglie di esso appaiono notevolmente più ampie che normalmente, tanto che alcune di queste cellule assumono l'apparenza di un favo; in altre le maglie del reticolo sono interrotte e fuse, di modo che risulta un aspetto come alveolare, ad alveoli di dimensione e di volume i più svariati, e questo tanto nella zona fascicolata, quanto nella reticolare.

Nella sostanza midollare si notano pure alterazioni: i cordoni cellulari non hanno limiti netti, di molti cordoni non rimane che lo stroma connettivale, le fibre di connettivo limitanti si presentano rigonfie. In molti nuclei non è distinguibile il reticolo cromatico dalla parte acromatica; le granulazioni

del protoplasma, che normalmente sono fini e nettamente differenziate, in queste cellule sono fuse in una massa uniforme senza struttura. Tali alterazioni sono più evidenti nei cordoni cellulari più vicini alla vena centrale.

* * *

In queste prime mie esperienze ho potuto sempre constatare questi due fatti:

a) l'estratto di capsule surrenali di cavia, pure essendo benissimo tollerato anche in dosi relativamente alte dalle anitre, ha su di esse una certa azione emolitica, come lo dimostrano le cellule globulifere che si riscontrano in discreto numero nella milza delle anitre;

b) il siero delle anitre preparate con capsule surrenali di cavia ha sul sangue di cavia un debole potere emolitico, dimostrato sia dalle prove che ho fatto *in vitro*, sia dall'esame della milza delle cavie inoculate.

Il primo di questi fatti non è altro che una conferma *in vivo* delle esperienze fatte *in vitro* da *Korschun* e *Morgenroth*, e delle esperienze fatte da *Oliari* nella clinica di Parma, le quali hanno dimostrato che gli estratti dei vari organi hanno, quale in alto grado, quale in proporzione minima, un'azione emolitica, sull'intimo meccanismo della quale nulla ancora si può dire.

In quanto al potere emolitico del siero di un animale preparato con estratto di organi di un altro animale il fatto era stato già osservato a proposito del siero spermotossico, del nefrotossico, del cardiotossico, del neurotossico, ecc. Una spiegazione, che era stata data di questo fatto, deriva dal considerare l'apparire del potere emolitico come una conseguenza della inoculazione di un po' di sangue contenuto negli organi inoculati: ma mi sembra che tale spiegazione sia infirmata da questa semplicissima osservazione, la quale dimostra invece come il fatto debba considerarsi molto più complesso. Messe a contatto sotto il campo del microscopio una goccia del siero di un'anitra cui erano stati inoculati soltanto 10 cc. di san-

gue di cavia con una goccia di sangue defibrato di cavia non è dato notare emolisi alcuna, mentre si nota evidentissimo il disfacimento di globuli rossi quando si mescoli, colla stessa quantità di sangue di cavia, una goccia di siero di anitra preparata coll'estratto di 0.6 gr. di sostanza capsulare di cavia, sostanza nella quale non possono essere contenuti che pochissimi centigrammi di sangue.

* * *

Il sangue delle anitre preparate con capsule surrenali di cavia si è mostrato dunque attivo *in vitro* mentre non ha causato la morte degli animali con esso inoculati.

Ora questo fatto mi pare si possa spiegare quando si tengano presenti questi due ordini di fatti:

a) anzitutto le alterazioni che si sono potute constatare anche *in vitro* nelle capsule trattate col siero di anitra *I*, non erano alterazioni tanto gravi da fare escludere come possibile una riparazione, mentre è facile supporre che nelle cavie inoculate, superato il primo tempo trascorso dopo la inoculazione, si sia avuta nelle capsule una completa *restitutio ad integrum* anatomica e funzionale;

b) ed inoltre un siero, certamente citolitico, può non dimostrarsi tossico nell'animale inoculato, sia per un certo grado di immunità naturale, sia per la produzione di antilisine; mentre per produrre gravi danni in un organo occorrerebbe che il grado di tossicità, del siero introdotto fosse di tanto elevato da rendere vani i tentativi di difesa dell'organismo in cui il siero fu inoculato.

Dopo che io avevo già compiuto le mie esperienze e che questo mio lavoro era stato presentato e discusso quale tesi di laurea, ho letto il risultato degli studi fatti da due diversi autori intorno al siero di animali trattati con emulsione di sostanza capsulare.

Nel primo di essi *Abbot* giunge a queste conclusioni: che la sostanza capsulare di cavia è tollerata in maggiore o minore grado dal coniglio; che il siero dei conigli trattati

non ha dimostrato *in vivo* una forte azione sulle capsule surrenali di cavia; che il siero stesso possedeva un potere emolitico che non poteva certamente riferirsi al sangue inoculato nel coniglio insieme con la sostanza capsulare di cavia.

Nel secondo dei due lavori, cui ho accennato, *Sartirana* accanto a molte conclusioni cui giunge in seguito ad un complesso di ricerche sui sieri citotossici, nota che « l'iniezione di emulsione di capsule surrenali di cavia al coniglio, conferisce al siero di questo animale solo un debole potere citotossico ».

II.

L'estratto di sostanza midollare di capsula surrenale di cavia, e l'estratto di sostanza corticale sono stati inoculati nel peritoneo di due anitre: rispettivamente anitra *G* e anitra *H*.

L'anitra *G* ha avuto sei iniezioni endoperitoneali alla distanza di 8 a 10 giorni l'una dall'altra, complessivamente della sostanza midollare di 70 capsule surrenali. Il sangue è stato raccolto dalla giugulare 20 giorni dopo l'ultima iniezione.

Lo stesso numero di iniezioni, nelle medesime dosi, fu praticato nel peritoneo dell'anitra *H*, ma della sola sostanza corticale di capsula.

Come per il siero dell'anitra *I* così ho voluto provare per il siero delle anitre *G* e *H* l'azione citolitica *in vitro* sulle capsule surrenali di cavia, ed ho proceduto con lo stesso metodo già descritto a proposito di quella esperienza: ho potuto così convincermi che le capsule surrenali, tenute per 12 ore nel siero dell'anitra *G*, già nell'aspetto macroscopico differiscono notevolmente da quelle tenute per lo stesso tempo nel siero dell'anitra *H*. Nelle prime si nota aumento di volume della sostanza midollare, diminuzione di consistenza, mancanza di limiti distinti fra essa e la sostanza corticale; nelle seconde invece la sostanza midollare ha confini e aspetto perfettamente normali; lo spessore della sostanza corticale è aumentato, l'aspetto torbido, non più ben manifesta la struttura raggiata.

Le differenze microscopiche sono evidentissime.

Mentre nelle capsule trattate con siero di anitra normale intorno alla vena principale ed alle sue diramazioni si possono vedere nettamente distinti i limiti tra i cordoni cellulari, limiti dati da una parete connettivale fibrillare; nella sostanza midollare delle capsule trattate con il siero di anitra *G*, si nota come i cordoni di cellule non hanno tra loro limiti netti: il connettivo limitante si presenta rigonfio. Di molti cordoni cellulari non rimane se non lo stroma connettivale. Carattere comune alle cellule conservate è che il nucleo assume ordinariamente con l'ematossilina una tinta rosa sporca e che non è distinguibile il reticolo cromatico dalla parte acromatica. Le granulazioni del protoplasma, che normalmente sono fini e nettamente differenziate, nella sostanza midollare delle capsule trattate con il siero di anitra *G* appaiono fuse in una massa uniforme senza struttura. Tali alterazioni si riscontrano diffuse in tutta la sostanza midollare. Le cellule della zona reticolare appaiono deformate e si rende evidente in esse quel pigmento speciale che si constata con grande difficoltà ed in piccolissima quantità nelle cellule normali: il protoplasma si presenta vacuolizzato, il nucleo rigonfio, povero di cromatina (fig. 2).

Nelle capsule tenute nel siero di anitra *H*, si osserva (fig. 3):

a) la zona glomerulare è in alcuni punti notevolmente ridotta di volume per alterazioni che hanno subito gli elementi che la compongono: mentre nelle capsule normali al di sotto della capsula fibrosa sono uniformemente distribuiti i glomeruli e le loro cellule cilindriche con il nucleo alla periferia, nelle capsule trattate con siero di anitra *H*, la forma dei glomeruli è notevolmente alterata, tanto che solo in alcuni punti è dato riconoscerli; le cellule sono deformate, atrofiche, i nuclei ipercromatici o picnotici;

b) gli elementi della zona fascicolata, tanto i più superficiali quanto i più profondi, presentano alterazioni sia nel protoplasma, sia nel nucleo; nel protoplasma è scomparsa ogni traccia di reticolo; alcune cellule si mostrano ripiene di granuli che si tingono intensamente con l'eosina. I nuclei sono

impiccoliti, uniformemente tinti con l'ematossilina. Qua e là gruppi di cellule presentano notevole atrofia di tutti i componenti e sono perciò impiccoliti e deformati;

c) nella zona reticolare si notano anche alterazioni rilevanti. Le cellule, che di solito hanno una forma regolarmente poligonale e limiti netti, sono qui deformate; alcune ingrossate con nucleo che assume poco l'ematossilina, altre rimpiccolite di volume con nucleo che non assume affatto il colore nucleare; altre infine pure atrofiche, con i segni caratteristici della picnosi.

La sostanza midollare è normale.

* * *

Il siero dell'anitra *G* è stato iniettato nel peritoneo di 3 cavie nelle seguenti proporzioni: ad una cavia (13) è stato inoculato il siero per $^1/_{90}$ del suo peso; ad una cavia (14) per $^1/_{40}$; ad una cavia (15) per $^1/_{25}$.

Le 3 cavie soccombono dopo un tempo vario: la cavia 14 all'indomani della inoculazione, le cavie 13 e 15 dopo 6 giorni. All'esame macroscopico degli organi in due delle cavie (14 e 15) si è avuto nelle capsule surrenali l'identico reperto; alla superficie di sezione si notano tre zone ben distinte: l'esterna di colore giallastro, la media di colore rosso grigiastro con striscie e nodicini giallo rossi, che bene spiccano sul fondo uniforme; l'interna costituita dalla sostanza midollare, iperemica, aumentata di volume, diminuita di consistenza. Nella cavia 13 le capsule surrenali non mostrano queste caratteristiche alterazioni macroscopiche.

Nulla di rilevabile macroscopicamente negli altri organi.

Il reperto microscopico dei vari organi delle tre cavie è il seguente.

Cavia 13. — *Capsule surrenali.* — Nulla di rilevante nella sostanza corticale. Alterazioni notevoli si riscontrano invece nella sostanza midollare e nelle cellule della zona reticolare interposte fra la parte midollare. La struttura a cordoni di elementi cellulari, caratteristica per la sostanza midollare, è completamente scomparsa; la sostanza midollare stessa si può dire convertita in un *detritus*, in mezzo al quale appaiono qua e là dei nuclei picnotici, ipercromatici o ipocromatici; anche le cellule della zona reticolare che qualche volta giungono fino a limitare le pareti del vaso centrale sono deformate e prevalentemente vacuolizzate.

Milza. — Aumentate, ma non considerevolmente, le cellule globulifere.

Fegato. — Notevole degenerazione grassa.

Reni. — Rigonfiamento torbido negli epiteli dei tubuli contorti e delle anse di *Henle*, nelle quali si nota pure degenerazione vacuolare.

Negli altri organi esaminati (cuore, polmone, cervello, midollo spinale, gangli del simpatico) non si sono riscontrate alterazioni.

Cavia 14. — *Capsule surrenali.* — Si nota un'iperemia intensissima della capsula come era stato osservato macroscopicamente. Tutti i vasi, tanto quelli della sostanza midollare, quanto quelli della sostanza corticale, sono notevolmente dilatati e ripieni di sangue, e prevalentemente i vasi della sostanza reticolare e della fascicolata; in conseguenza della dilatazione vasale così nella zona fascicolata e reticolare della sostanza corticale come nella sostanza midollare le cellule compresse sono ridotte di volume, deformate, alcune necrosate. Di più molti cordoni della sostanza midollare sono ridotti al solo stroma; le cellule conservate da allungate sono divenute rotondeggianti schiacciate, e presentano alterazioni tanto nel protoplasma, quanto nel nucleo. La alterazione predominante dei nuclei è la picnosi; nel protoplasma una fusione dei granuli in masse amorfe.

L'esame microscopico degli altri organi è completamente negativo.

Cavia 15. — *Capsule surrenali.* — All'esame della sostanza midollare, si nota anche a piccolo ingrandimento che tutta la sostanza è ridotta di volume. I cordoni cellulari appaiono deformati, impiccoliti per l'atrofia delle cellule; i capillari sanguigni sono ectasici. A più forte ingrandimento le alterazioni che più colpiscono sono quelle a carico dei nuclei: si riscontrano infatti numerose figure di cariolisi e carioressi molto evidenti. Nella sostanza corticale si vedono, specialmente nella zona fascicolata, delle figure di cariocinesi con cromosomi ipercromatici e disposti asimmetricamente.

Milza. — Normale.

Fegato. — I vasi sanguigni sono dilatati, ripieni di sangue, le file di cellule allontanate tra loro: le cellule presentano i segni della degenerazione grassa.

Reni. — La sostanza corticale e la midollare mostrano una notevole congestione; le anse glomerulari sono ectasiche; non si notano alterazioni regressive negli epiteli renali.

* * *

Con il siero dell'anitra *H* sono state inoculate parimente tre cavie nelle proporzioni di $^1/_{30}$ (cavia 16), di $^1/_{35}$ (cavia 17), di $^1/_{40}$ (cavia 18) del loro peso.

La cavia 17 è morta 6 giorni dopo la inoculazione.

L'esame macroscopico degli organi è riuscito negativo; nelle capsule surrenali la sostanza midollare è ben conservata, la corticale è normale per aspetto e per colorito, forse leggermente aumentata di volume. All'esame microscopico dei preparati si nota:

Capsule surrenali. — La sostanza midollare è perfettamente conser-

vata; nella sostanza corticale non si notano alterazioni, tranne un leggiero aumento di volume delle cellule con lievissime alterazioni nucleari.

Milza. — Aumento molto notevole delle cellule globulifere.

Reni. — Rigonfiamento torbido negli epiteli dei tubuli contorti e delle anse di *Henle.*

Le cavie 16 e 18 non ebbero a subire alcun disturbo consecutivo alla inoculazione. La prima è morta oltre un mese dopo la iniezione e la necroscopia ha dimostrato causa della morte essere una peritonite acuta (l'esame batteriologico ha fatto rilevare la presenza del *b. Coli*) da una vasta perforazione intestinale in un'ansa del tenue; le pareti intestinali erano necrotiche per un tratto abbastanza esteso, ma nulla si può dire sulla genesi di tale necrosi seguita da perforazione; in questa cavia all' esame macroscopico ho notato nelle capsule surrenali, e precisamente nella sostanza corticale di esse, numerosi focolai emorragici di varia estensione, da quella di un chicco di miglio a quella di un grosso grano di canapa. L'esame microscopico ha dimostrato, in mezzo al sangue degli estesi focolai, ancora conservate delle cellule della sostanza corticale, con protoplasma omogeneo, alcune con degenerazione vacuolare, altre necrotiche; numerosi nuclei in cariolisi.

Milza. — Dilatazione degli spazi della polpa, nei quali si veggono alcune cellule globulifere recenti, ed altre numerose, contenenti zolle e granuli di emosiderina. (Fig. 4).

Fegato da stasi, senza alterazioni cellulari.

Reni congesti, con leggiero rigonfiamento degli epiteli dei tubuli contorti.

La cavia 18 viveva trascorsi oltre tre mesi dalla iniezione, nè si è constatato in essa alcuna diminuzione di peso.

Da questi dati di fatto mi pare che si sia autorizzati a concludere:

a) che i sieri ottenuti dalle anitre preparate con estratto di sostanza midollare e con estratto di sostanza corticale hanno *in vitro* un' azione citolitica specifica rispettivamente il primo per la sostanza midollare delle capsule surrenali di cavia, il secondo per la sostanza corticale, inducendo però entrambi alterazioni cellulari non gravissime: nella sostanza midollare alterazioni regressive nucleari, e trasformazione del protoplasma in masse omogenee, amorfe: nella sostanza corticale alterazioni regressive dei nuclei e cariocinesi alterate, vacuolizzazione del protoplasma;

b) che il siero ottenuto dall' anitra preparata con sostanza midollare si dimostra *in vivo* specificamente citotossico per la sostanza midollare delle capsule surrenali di cavia, inducendo in essa uno stato di atrofia e alterazioni regressive nucleari e protoplasmatiche; e inducendo nella sostanza corticale una iperemia attiva di alto grado, con alterazioni, consecutive a questa, dei cordoni cellulari che si trovano interposti fra i vasi. La inoculazione di questo siero ha costantemente prodotto la morte degli animali senza una speciale sintomatologia;

c) il siero di anitra preparata con sostanza corticale, pure essendo attivo *in vitro*, inoculato nelle cavie non si è dimostrato attivo; giacchè l' unica cavia morta in seguito alla inoculazione non ha fatto rilevare alterazioni sicure nelle capsule surrenali;

d) il siero di anitra preparata con sostanza corticale di capsula surrenale di cavia ha dimostrato verso la cavia un' azione emolitica molto più forte che non il siero di anitra preparata con sostanza midollare.

III.

Quattro sono stati i cani sui quali ho sperimentato, ma in due soli ho potuto condurre a termine la preparazione.

Il primo cane (cane *A*) è stato sottoposto ad inoculazioni, dapprima sottocutanee, poi endoperitoneali, di sostanza midollare di capsula surrenale di cavia.

Le iniezioni sotto cute della sostanza midollare di 2-4 capsule sono state cinque; ad ognuna di esse è seguita, nel luogo di iniezione, una superficialissima ulcerazione senza formazione di ascesso, consistente solo in un'abrasione degli strati superficiali della epidermide, con caduta dei peli e atrofia del derma. Tali erosioni non hanno mai dato luogo alla formazione di croste; si sono estese fino a raggiungere la grandezza di una moneta da due soldi, poi con molta lentezza hanno dato una completa *restitutio ad integrum*. Tali alterazioni sono spiegabili ricordando l' azione vaso-costrittrice e quindi ischemizzante della sostanza attiva contenuta nella parte midollare delle capsule surrenali, donde alterazioni regressive, specialmente atrofiche, delle parti sottoposte all' azione di essa.

Con inoculazioni endoperitoneali si è iniettato al cane *A* la sostanza

midollare di 64 capsule surrenali di cavia in 6 volte alla distanza di 8-10 giorni tra ogni inoculazione: 20 giorni dopo l'ultima di essa si è raccolto il sangue dalla carotide e si è sacrificato l'animale. Durante il lungo periodo di preparazione, durato circa tre mesi, il cane non ha sofferto di alcun disturbo generale e non è diminuito di peso.

All' autopsia quale unica alterazione si è riscontrato aumento di volume della milza, con corpuscoli di *Malpighi* iperplasici. L'esame microscopico dei vari organi è riuscito negativo.

Il cane *B*, cane giovanissimo, è stato preparato con sostanza corticale di capsule surrenali di cavia contemporaneamente e con le stesse dosi del cane *A*. Alle inoculazioni sottocutanee non conseguirono i fatti di necrosi superficiale dell'epidermide osservati nel cane *A*, ma invece costantemente la formazione di ascessi. Subito dopo incominciate le iniezioni endoperitoneali il cane *B* è divenuto itterico con urine fortemente colorate dai pigmenti biliari, e dopo le tre prime iniezioni endoperitoneali l'animale è caduto in uno stato di grave abbattimento: dopo due giorni le condizioni si sono improvvisamente aggravate; il muso affilato, le palpebre chiuse, gli occhi deviati, il respiro raro e profondo, la paralisi degli arti posteriori mi decisero a raccogliere subito il sangue dalla carotide: ma non appena mi ero accinto all'operazione il cane ha cessato di vivere.

All' autopsia non si sono notate alterazioni a carico del peritoneo: la milza è ingrossata, scura; il fegato è aumentato di volume, e di colore giallo verdastro; nei reni la sostanza corticale è giallastra, e non si distinguono in essa le due sostanze. Le capsule surrenali sono di colorito complessivamente pallido, in contrasto con la congestione degli altri organi: la superficie non è liscia, ma zigrinata, con tratti rilevati bianco-giallastri e tratti depressi più scuri, di colore giallo grigiastro sporco. La consistenza delle capsule è diminuita; alla sezione di esse la sostanza midollare appare normale; nella corticale il colorito è vario, e a tratti giallo-biancastri normali sono interposti tratti grigiastri scuri, diversi per forma e per grandezza. L'esame delle urine contenute nella vescica mostra presenza di abbondanti pigmenti biliari, e nel sedimento scarse emazie e qualche cilindro granuloso.

L'esame microscopico delle sezioni dei vari organi fa notare gravi alterazioni a carico della milza, del fegato, dei reni e delle capsule surrenali.

Nella *milza* le lacune dello polpa sono un po' dilatate, e vi si trovano numerosissime cellule globulifere recenti, in alcuni punti emorragie sotto-capsulari.

Nel *fegato* vi è un' iniezione naturale dei capillari biliari, le cellule sono diminuite di volume, il nucleo è poco colorabile, il protoplasma contiene ora piccoli vacuoli, ora più spesso, un grosso vacuolo (degenerazione grassa); alcune cellule sono disfatte.

Nei *reni:* i glomeruli in alcuni punti sono bene conservati, in altri si nota ispessimento della capsula di *Bowmann*, e le cellule endoteliali che la rivestono hanno un'apparenza epitelioide, aumentate di volume, ricche di plotoplasma, con nucleo rotondeggiante; nei tubuli contorti epitelio rigonfio, vacuolizzato, in alcuni punti sfaldato e nell'interno dei tubuli cilindri granulosi e cellule libere fortemente colorate con l'eosina; cilindri ematici, granulosi e jalini nei tubuli retti; le cellule di questi in alcuni punti hanno il protoplasma vacuolizzato; in altri sono sfaldate. Pigmenti biliari abbondanti nei cilindri e fra le cellule renali.

Capsule surrenali. — Nella zona fascicolata vi sono gruppi di cellule che hanno il nucleo ipercromatico; ma le alterazioni più considerevoli sono nella zona glomerulare. In questa (fig. 5) accanto a tratti in cui le cellule sono ben conservate nel loro protoplasma e nel loro nucleo vi sono tratti in cui le cellule, costituenti i glomeruli, hanno perduto la loro forma normale; in esse o non è visibile il nucleo, ovvero appare come una massa povera di cromatina, ripiena di un detritus granuloso che non assume più il colorito nucleare. Il protoplasma si presenta occupato da vacuoli di vario volume, ma sempre notevolmente più grandi di quegli spazi normalmente esistenti nel protoplasma per la presenza di goccioline di grasso. In taluni punti gruppi di cellule sono sostituiti da grossi vacuoli che risultano probabilmente dalla fusione di vacuoli minori.

Perciò nella sostanza corticale si riscontrano in prevalenza alterazioni nucleari e vacuolizzazione del protoplasma. Nella sostanza midollare non vi sono alterazioni.

In seguito alla morte del cane *B* ho intrapreso la preparazione di un altro cane (cane *C*), adulto, con sostanza corticale di capsule surrenali di cavia. Questo cane ha sopportato senza presentare alcun disturbo locale nè generale sei inoculazioni endo-peritoneali, ciascuna della sostanza corticale di 12 capsule.

Raccolto il sangue della carotide, dopo 20 giorni dall'ultima iniezione, e sacrificato l'animale, si è riscontrato alla sezione soltanto aumento di volume della milza specialmente nel diametro supero-inferiore; i corpuscoli di *Malpighi* sono evidentissimi; l'esame microscopico dei vari organi non ha fatto notare in essi alcuna alterazione.

Avevo incominciato la preparazione di un cane (cane *D*) con sangue defibrinato di cavia inoculato nel peritoneo, ma l'animale soccombette dopo le tre prime inoculazioni, nè fu dato riconoscere, tranne segni di irritazione peritoneale, sia all'esame macroscopico, sia al microscopico, alcuna alterazione nei vari organi.

Per le esperienze di controllo mi sono servito del siero di due cani normali, raccolto dalla carotide.

* * *

Col siero del cane *A*, col siero del cane *C* e col siero di cane normale ho fatto *in vitro* il saggio del potere citolitico per gli elementi delle capsule surrenali di cavia. Ho posto perciò in una provetta alcuni cc. di siero del cane *A*, in una seconda di siero del cane *C*, in una terza di siero di cane normale e in una quarta finalmente il siero del cane *A* precedentemente riscaldato per mezz' ora alla temperatura di + 55° C. Nelle quattro provette ho tenuto per 12 ore le capsule surrenali e gli altri organi di cavia normale. L' esame microscopico dei pezzi così trattati mi ha dato il seguente resultato.

Nelle capsule trattate con siero non riscaldato di cane *A* la sostanza midollare appare alterata. Le cellule dei cordoni che la costituiscono presentano il nucleo meno tingibile che non quelle appartenenti a capsule trattate con siero di cane normale o del cane *A* riscaldato a + 55° C. Il protoplasma raramente è conservato. Si notano in alcuni punti cellule agglutinate con protoplasma completamente omogeneo, le granulazioni essendo del tutto scomparse. La forma delle cellule è rarissimamente conservata, mentre nella sostanza midollare di capsula trattata con lo stesso siero riscaldato o con siero normale la forma delle cellule in molti cordoni è nettamente cilindrica. Parecchi cordoni cellulari sono fusi insieme. Le cellule della sostanza reticolare sono rimpiccolite, deformate, con protoplasma omogeneo.

Nella sostanza corticale e negli altri organi non è dato notare alterazione alcuna.

* * *

Dai risultati di queste ultime esperienze si può concludere:

a) il cane preparato con sostanza midollare di capsule surrenali di cavia ha fornito un siero attivo *in vitro* specificamente sulla sostanza midollare delle capsule surrenali di cavia stessa, inducendo in questa le stesse alterazioni riscontrate

nelle capsule trattate con siero di anitra ugualmente preparata;

b) il siero del cane *A* non ha più, dopo riscaldato a + 55° C, alcun potere citolitico;

c) non ho potuto ottenere un siero citolitico attivo dal cane preparato con sostanza corticale di capsula surrenale di cavia, ma trattandosi di un solo animale non si può essere sicuri che la preparazione, dato anche il peso piuttosto alto del cane, fosse sufficiente.

Un fatto interessante ci è dato dalla storia del primo cane preparato con sostanza corticale di capsule surrenali di cavia. Il cane è morto dopo poco tempo, itterico, e nel fegato e nei reni si sono riscontrate alterazioni molto simili a quelle descritte da *Ponfik* per l'emoglobinemia. Mi pare che si possa logicamente supporre che in questo cane per le condizioni speciali (di età molto giovane, forse di indebolimento della resistenza organica per le continuate suppurazioni) l'estratto di sostanza corticale abbia esercitato un'azione emolitica grave, dimostrata dal considerevolissimo numero di cellule globulifere nella milza; le lesioni nel fegato e l'ittero ematogeno, le lesioni nei reni, e quelle caratteristiche, finora non mai descritte, nelle capsule surrenali (porzione corticale), ne sarebbero state una conseguenza.

Conclusioni.

I risultati delle esperienze esposte si possono brevemente riassumere nelle seguenti conclusioni:

1) Gli estratti di sostanza corticale e di sostanza midollare di capsule surrenali di cavia sono tollerate da anitre e cani anche in alte dosi, pure esercitando ordinariamente un debole potere emolitico, potere che per condizioni speciali (in animali giovani) può essere considerevole così da causare la morte.

2) Rimane provata la specificità di azione *in vitro* dei sieri citolitici di animali preparati rispettivamente con sostanza corticale e midollare di capsule surrenali.

3) I sieri citolici specifici riscaldati a + 55° C perdono la loro azione.

4) È costante l'azione citotossica *in vivo* del siero di animali preparati con sostanza midollare.

5) L' azione del siero citotossico midollare si esplica in un tempo vario e non in diretta proporzione colla quantità di siero inoculato.

6) Le alterazioni specifiche della sostanza midollare sono constatabili a preferenza microscopicamente e consistono in alterazioni atrofiche della sostanza midollare, e in alterazioni regressive tanto degli elementi dei cordoni che la compongono quanto degli elementi connettivali che limitano i cordoni stessi.

7) Se la morte dell' animale avviene rapidamente, oltre alle alterazioni della sostanza midollare si constatano alterazioni regressive della sostanza corticale, determinate con ogni verosimiglianza da disturbi circolatori secondari che si verificano nella sostanza corticale e che si manifestano con una notevole dilatazione di tutti i capillari interposti ai cordoni cellulari.

8) Oltre all'azione specifica citotossica constatabile *in vivo*, e citoliticà constatabile *in vitro*, il siero di animale preparato esercita anche un'azione emolitica certamente non dovuta soltanto al sangue contenuto nelle emulsioni di sostanza capsulare.

9) Provata così la esistenza di due sieri specifici diversi, l'uno tossico per la sostanza corticale, l'altro per la midollare, e visti i risultati ottenuti con i sieri di animali preparati con sostanza midollare, mi pare si possa stabilire, anche da questo punto di vista, da un lato la individualità assoluta delle due sostanze, e dall' altro l'assoluta prevalenza della sostanza midollare sulla corticale nella funzione delle capsule surrenali.

* * *

Ed ora sorge spontanea la domanda, quali sono le funzioni esercitate dalla sostanza midollare e dalla corticale?

A questa domanda le mie esperienze non mi permettono di dare con rigore scientifico una risposta soddisfacente. Da una parte le cavie si prestano troppo poco ad un'accurata osservazione per ciò che riguarda la sindrome da esse presentata; dall'altra le mie ricerche sono state dirette anzitutto allo studio delle lesioni anatomo-patologiche e queste per sè sole non bastano a dar conto di una funzione. Dal complesso delle osservazioni che ho sin qui enunciato e dall'esame tante volte praticato di animali morti in seguito alle più diverse infezioni ed intossicazioni sperimentali ho tuttavia acquistata questa convinzione:

La sostanza midollare ha un' azione fisiologica, che si esplica *sempre* nell'organismo normale e che si esercita sul tono delle fibre muscolari lisce, e in primo luogo sui vasi; quindi alla distruzione della sostanza midollare consegue in tutti gli organi una manifesta dilatazione vasale.

In quanto alla sostanza corticale la sua azione (che probabilmente si esplica anche nell'organismo sano nelle leggere e transitorie intossicazioni da strapazzo muscolare, da alterazioni del ricambio materiale, ecc.) si può constatare a preferenza nell' organismo che si trova in condizioni anormali, colpito da infezioni o intossicazioni di varia natura. Negli animali morti in seguito alla inoculazione di sostanze infettive o tossiche, ed il fatto è già stato osservato da molti e molti autori, mentre non si notano in genere modificazioni di struttura nella sostanza midollare delle capsule surrenali, ho veduto quasi costantemente alterata la sostanza corticale: non vi si stabiliscono però primitivamente alterazioni cellulari regressive ma vi si riscontrano numerose cariocinesi, iperemia spesso intensissima, che nei casi gravi può condurre a vasti infarti emorragici con consecutiva formazione di focolai cellulari necrotici. È legittimo perciò il sospettare che nell' organismo malato la porzione corticale entri in una attività esagerata, diretta a distruggere o a neutralizzare, *in situ* o mediante il prodotto di una secrezione, le sostanze nocive introdotte nell' organismo.

Roma, maggio, 1904.

Bibliografia.

1. Abbot, The adrenal gland and its active principle in their relations to cytolysins and antitoxin production. (Centralblatt für Bakteriologique, Parasitenkunde, ecc., I Abt. Orig., Bd. XXXIV).
2. Abelous et Langlois, Archives de Physiologie normale et pathologique, 1892.
3. Albanese, R. Accademia dei Lincei, 1892.
4. Albarran et Bernard, Archives de Médicine expérimentelle et d'anatomie pathologique, 1903.
5. Arnold, Ein Beitrag zur feineren Structure und dem Chemismus der Nebennieren. (Virchow's Archiv, Bd. XXXV).
6. Ascarelli, Ricerca su alcune proprietà dei sieri emolitici. (Il Policlinico, 1901).
7. Baumgarten, Weitere Untersuchungen über Hämolyse in heterogenen Serum. (Berliner klinische Wochenschrift, 1902).
8. Belfanti e Carbone, Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. (Giornale della R. Accademia medica di Torino, 1898).
9. Bernard et Bigard, Réactions histologiques des surrénales au surménage musculaire. (Comptes-rendus de la Société de Biologie de Paris, 1902).
10. ——, Sur les réactions histologiques générales des surrénales à certaines influences pathogènes expérimentales. (Ibidem, 1902).
11. Bigard et Bernard, Sérum surrénotoxique. (Comptes-rendus de la Société de Biologie de Paris, 1901).
12. Boeri, Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1902.
13. Bordet, Sur l'agglutination et sur la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. (Annales de l'Institut Pasteur, 1898-1899).
14. ——, Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. (Ibidem, 1900).
15. Brown-Séquard, Archives générales de Médicine, 1856.
16. Brunn (v.), Ein Beitrag zur Kenntniss des feineren Baues und der Entwickelungsgeschichte der Nebennieren. (Schultze's Archiv f. mikrosk. Anat., 1872).
17. Buchner, Weitere Untersuchungen über die bacterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutserums. (Arch. f. Hyg., Bd. XVII).
18. Carbone, Atti dell' XI Congresso internazionale di Medicina, vol. II, 1894.
19. Castaigne et Rathéry, Toxicité de la substance rénale et néfrotoxines. (La Presse médicale, 1902).
20. Ceconi, Citotossina ovarica. (La Riforma Medica, 1901).

21. CENTANNI, Il neurosiero, siero distruttivo e siero protettivo pel sistema nervoso. (La Riforma Medica, 1900).
22. CENTANNI e RAVENNA, Accad. Medico-Chirurgica di Ferrara, 1901.
23. CLAIRMONT und KRAUS, Wiener klin. Wochenschrift, 1900-1902.
24. CRISTIANI (M. et M^{me}), Rôle prépondérant de la substance médullaire des capsules surrénales dans la fonction de ces glandes. (C. R Société de Biologie, 1902).
25. DAREMBERG, Arch. de Médecine expérimentelle, 1891.
26. DE DOMINICIS, Ricerche sperimentali sulla soppressione delle capsule surrenali. (Gazz. degli Ospedali, ecc., 1902).
27. DELEZENNE, Sérums nevrotoxiques. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1890).
28. —, Académie des Sciences de Paris, 1900.
29. —, Sérum antihépatique. (La Semaine médicale, 1900).
30. —, Sérum nevrotoxique. (Ibidem, 1901).
31. DONETTI, Les lésions des céllules du système nerveux central après l'ablation des capsules surrénales. (C. R. de la Soc. de Biologie, 1897).
32. DÜNGERN (v.), Münchener medicinische Wochenschrift, 1899.
33. EHRLICH und MORGENROTH, Zur Theorie der Lysinwirkung. (Berl. klin. Woch., 1899).
34. —, Ueber Hämolysine. (Ibidem, 1899).
35. —, Ueber Hämolysine. (Ibidem, 1900).
36. ENRIQUEZ et SICARD, Sérum nevrotique. (La Semaine médicale, 1900).
37. FALLOÏSE, Contribution à l'étude des sérums précipitants. (Ann. Inst. Pasteur, 1902).
38. FERRANINI, Manuale di organoterapia, batterioterapia, ecc. (Palermo, 1902).
39. —, Un siero cardiotossico. (La Riforma Medica, 1903).
40. FOÀ, Contribuzione anatomica e sperimentale alla fisiopatologia delle capsule surrenali. (R. Accad. di Medicina di Torino, 1901).
41. FUSARI, Contributo allo studio dello sviluppo delle capsule surrenali e del simpatico nel pollo e nei mammiferi. (Arch. delle Scienze Mediche, vol. XVI, 1892).
42. GIACOMINI, Sopra la fine struttura delle capsule surrenali degli anfibi e sopra i nidi cellulari del simpatico di questi vertebrati. (Siena, 1902).
43. GOMEZ, Sulla funzione delle capsule surrenali.
44. GONTSCHARUKOV, Ueber die Herstellung eines für die Schilddrüse specifischen Serum. (Ctbl. f. allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 1902).
45. HENLE, Ueber das Gewebe der Nebennieren und der Hypophysis. (Zeitschrift f. rat. Med., III Reihe, Bd. XXIV, 1865).
46. HULTGREN und ANDERSSON, Scandinavisches Arch. f. Physiologie, 1899.
47. KOHN, Kromaffine Zellen, kromaffine Organen, Paraganglien. (Prager med. Woch., 1902).

48. Korschun und Morgenroth, Ueber die hämolytischen Eigenschaften von Organ-Extracten. (Berl. kl. Woch., 1902).
49. Landsteiner, Zur Kenntniss der specifischen auf Blutkörperchen wirkenden Sera. (Ctbl. f. Bakt., Paras., ecc., Bd. XXV, 1899).
50. Lanoissier et Lemoine, Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums spécifiques. (C. R. de la Soc. de Biologie, 1902).
51. Leblanc, Contribution à l'étude de l'immunité acquise. (La Cellule, T. XVIII).
52. Lindemann, Sur le mode d'action de certains poisons rénaux. (Ann. Inst. Pasteur, 1900).
53. London, Contribution à l'étude des hémolysines. (Arch. des Sciences biologiques de St. Pétersbourg, 1901).
54. —, Contribution à l'étude des spermotoxines. (Ibidem, 1902).
55. —, Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Cytolysinen und die cytolitische Theorie der Immunität. (Ctbl. f. Bakt., Paras., ecc., I Abt., Orig., Bd. XXXII, 1902).
56. Marassini, Sulla così detta epatotossina e sul così detto siero epatotossico. (Clinica Moderna, Anno IX).
57. Marenghi, Sull' asportazione delle capsule surrenali in alcuni mammiferi. (Rendiconti del R. Istituto Lombardo di Scienze, ecc., XXXVI, 1903).
58. Marino Zuco, (F. e S.), R. Accademia dei Lincei, 1892.
59. Marino Zuco F. e Dutto, R. Accademia medica di Roma, 1901.
60. Marino Zuco F. e Guarnieri, Arch. Ital. de Biologie, 1888.
61. Matsoukis, Sur le rôle des capsules surrénales. (C. R. de la Soc. de Biologie, 1903).
62. Métalnikoff, Spermotoxine et antispermotoxine. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900).
63. —, Etudes sur la spermotoxine. (Ibidem, 1900).
64. Metchnikoff, Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1898).
65. —, Résorption des cellules. (Ibidem, 1899).
66. —, Les cytotoxines. (Ibidem, 1900).
67. Metchnikoff et Besredka, Recherches sur l' action de l'hémotoxine sur l'homme. (Ibidem, 1900).
68. Moers, Ueber den feineren Bau der Nebennieren. (Virchow's Arch., Bd. XXIX, 1864).
69. Moxter, Ueber ein specifisches Immunserum gegen Spermatozoën. (Ctbl. f. Bakt., Paras., ecc., Bd. XXVII, 1900).
70. Mühlmann, Zur Physiologie der Nebennieren. (Deutsche med. Wochenschrift., 1896).
71. Néfédieff, Sérum néfrotoxique. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901).
72. Nolf, Contribution à l'étude des sérums antihématiques. (Ibidem, 1900).

73. Oliari, Del valore emolitico degli estratti organici. (La Riforma Medica, 1903).
74. Rabl, Die Entwickelung und Structur der Nebennieren bei den Vögeln. (Schultze's Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. XXXVIII, 1901).
75. Ravenna, Osservazioni intorno ai sieri citotossici, con speciale riguardo al neurosiero. (La Riforma Medica, 1902).
76. Salvioli e Pezzolini, Gazzetta degli Ospedali, ecc., 1902.
77. Sartirana, Il Progresso medico, 1902.
78. —, Nuovo contributo alla conoscenza dei sieri citotossici. (Gazz. degli Ospedali, ecc., 1904).
79. Sulli, Il siero mielotossico. (La Riforma Medica, 1902).
80. Supino, Sulla fisiopatologia delle capsule surrenali. (Ibidem, 1892).
81. Surmont, Cytotoxines pancréatiques. (La Semaine Médicale, 1901).
82. Szimonowicz, Die Funktion der Nebennieren. (Pflüger's Arch., Bd. LXIV).
83. Tizzoni, Ueber die Wirkungen der Extirpation der Nebennieren aut Kaninchen. (Ziegler's Beiträge, 1889).
84. Vassale, Sull'effetto dello svuotamento delle capsule surrenali. (Società Medico-Chirurgica di Modena, 1898).
85. Vassale e Zanfrognini, Atti del Congresso di Patologia di Torino, 1902.
86. Vassale, Sul trattamento della gastrectasia atonica coll'estratto di sostanza midollare di capsula surrenale. (Società Medico-Chirurgica di Modena, 1903).
87. Weichardt, Recherches sur l'antispermotoxine. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1901).
88. Weiss, Pflüger's Arch., Bd. LXV.

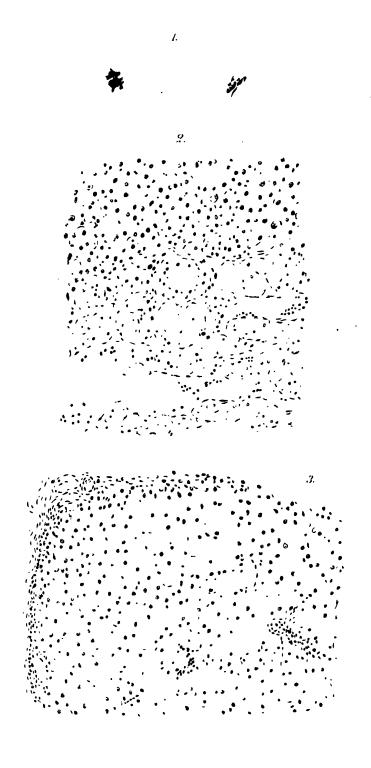
Spiegazione delle figure.

FIGURA 1ª. — Cariocinesi atipiche nella sostanza corticale di capsule surrenali di cavia, trattate *in vitro* con siero di anitra preparata con estratto di sostanza capsulare di cavia (× 900).

FIGURA 2ª. — Sostanza midollare di capsule surrenali di cavia, trattate *in vitro* con siero di anitra preparata con estratto di sostanza midollare di capsule di cavia (× 175).

FIGURA 3ª. — Sostanza corticale di capsule trattate *in vitro* con siero di anitra preparata con estratto di sostanza corticale (× 175).

FIGURA 4ª. — Cellule globulifere recenti nella polpa splenica di cavia inoculata con siero di anitra preparata con sostanza corticale di capsula di cavia (× 600).

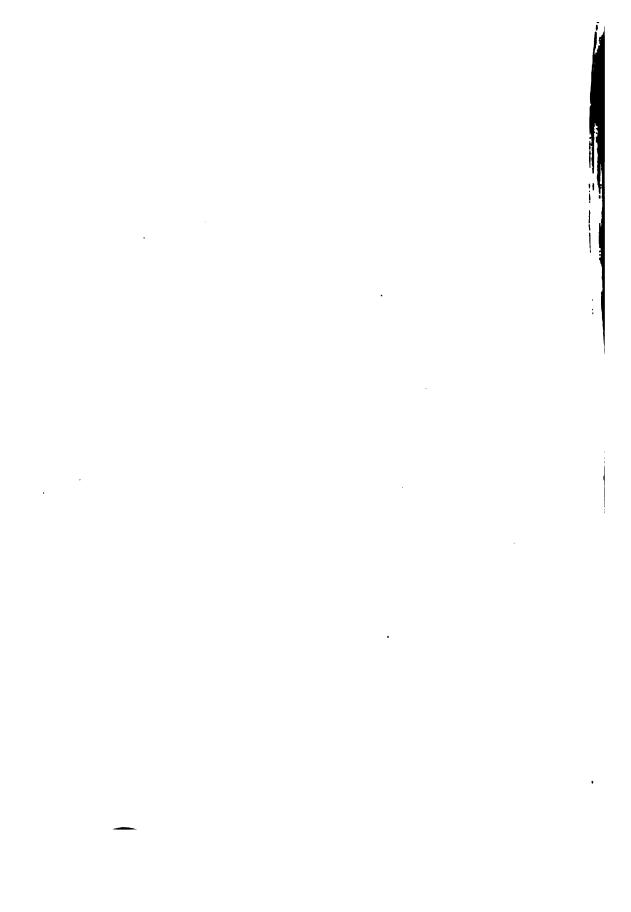
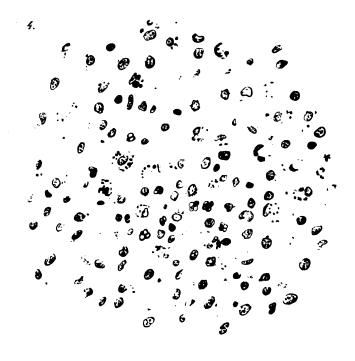
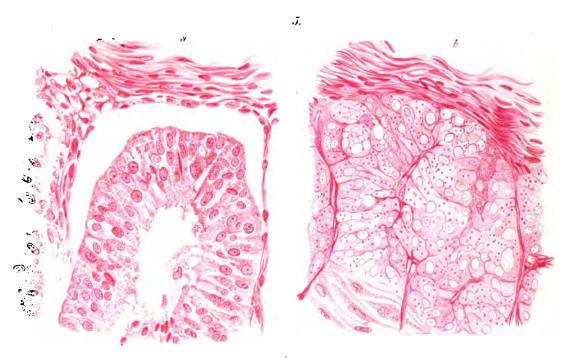
FIGURA 5ª. — Zona glomerulare di capsule surrenali di cane. A destra normale; a sinistra di cane morto in seguito ad inoculazione di sostanza corticale di capsule surrenali di cavia (× 900).

DOMENICO CESARE BARTOLINI, *Responsabile*.

Levi Della Vida — *Ricerche sui sieri tossici specifici ecc.*

4.

5.

a

b

Levi Della Vida — *Ricerche sui sieri tossici specifici ecc..*

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica di Firenze
diretto dal Prof. G. Banti].

AZIONE DELLE TOSSINE TIFICHE SULLA MORFOLOGIA DEL SANGUE E SUGLI ORGANI EMATOPOIETICI.

(Con 8 tavole).

AZZURRINI F. e MASSART G.

In seguito ad una lunghissima serie di ricerche, è stato oramai accertato, come nell' ileo-tifo la formula ematologica subisca delle modificazioni molto differenti da quelle che si osservano ordinariamente nella massima parte delle malattie infettive.

Le conclusioni, alle quali sono giunti i numerosi Autori che si sono occupati dell' argomento, si possono, salvo qualche piccola differenza di poco conto, compendiare così:

All' inizio della infezione si avrebbe una lieve ed incostante leucocitosi, la quale solo da pochissimi è stata constatata; a cui sussegue una leucopenia che dura costantemente per tutto il periodo di stato.

Nel momento della defervescenza, a questa leucopenia si sostituisce una iperleucocitosi più o meno variamente marcata, che dura a lungo, tanto che da alcuni sarebbe stato osservata anche al di là del periodo della convalescenza.

Prendono parte alla leucopenia tutte le cellule bianche del sangue; ma i linfociti bene spesso discendono relativamente più dei polinucleati.

Iniziatasi la leucocitosi, i linfociti aumentano più degli altri e talvolta di tanto, da giungere a dare fino la inversione della formula.

Picchi e *Pieraccini* (1) in un ragazzo di 16 anni, affetto da tifo lievissimo, trovarono in 4ª giornata 14 linfociti ed 83 polinucleati per cento; al momento dell'apiressia, che avvenne in 11ª giornata, 56 linfociti per cento e 40 polinucleati, e nella 9ª giornata di convalescenza, 64 linfociti e 29 polinucleati per cento.

Le forme di passaggio, i grandi mononucleati e le Mastzellen, subiscono delle oscillazioni di poca entità.

I leucociti polinucleati eosinofili diminuiscono, e quasi sempre scompaiono con l'affacciarsi dell'infezione, per ricomparire a febbre caduta.

Sul modo di comportarsi dell'emoglobina e dei globuli rossi regna ancora un poco di incertezza, affermando alcuni che subiscano una diminuzione, altri invece no. Ma è opinione dei più, che nel tifo decorrente in modo normale esista realmente una diminuzione; minima però e di poca importanza.

Tutti concordano nell'ammettere che la leucopenia sia dovuta all'azione paralizzante delle tossine secrete dai bacilli del tifo sul midollo osseo e sugli organi linfatici; mentre la iperleucocitosi non sarebbe altro che uno dei principali mezzi di difesa dell'organismo.

* * *

Primo scopo delle nostre ricerche fu di vedere, se iniettando negli animali le tossine del bacillo di *Eberth*, si riusciva a riprodurre in essi una formula ematologica che si avvicinasse, almeno in parte, a quella che è stata osservata negli ammalati di tifo.

Già numerosi sperimentatori quali *Brieger* (2), *Brieger* e *Fränkel* (3), *Bitter* (4), *Sanarelli* (5), *Pfeiffer R.* (6), *Funck* (7), *Chantemesse* (8), *Rodet* (9), *Lepine* e *Lyonnet* (10), *Bandi* (11), *Pace* (12), *Macfadyen* e *Rowland* (13), *Paladino-Blandini* (14), *Auclair* (15), *Neisser* e *Shiga* (16), *Brieger* e *M. Meyer* (17), *Conradi* (18), *Vincent* (19), *Studer* (20), *Balthazard* (21), ecc., fecero tentativi per ottenere dei veleni dalle culture del tifo; alcuni per cercare di riprodurre sperimentalmente la ma-

lattia, altri per studiare le alterazioni da essi prodotte sui vari visceri dell' organismo animale ed anche sulla massa sanguigna; altri infine allo scopo di immunizzare gli animali e di ottenerne dei sieri curativi: e svariati furono i mezzi tenuti per estrarre dai corpi bacillari le loro tossine. Senza stare a descrivere il metodo adottato da ognuno di essi, accenneremo soltanto che le opinioni che fino ad oggi si hanno sulla natura dei prodotti tossici del bacillo di *Eberth* sono divise in due correnti.

La prima di queste, difesa energicamente da *Pfeiffer R.* (6), *Funck* (7), ecc., sostiene che i bacilli del tifo non segregano affatto tossine solubili; e che la loro tossicità è dovuta a dei principî (endotossine) che sono intimamente uniti ai corpi bacillari, dai quali non possono dividersi finchè i bacilli stessi non sieno morti e si disgreghino: l' altra, di cui sono fautori *Chantemesse* (8), *Rodet* (9), ecc., sostiene invece che il bacillo di *Eberth*, vivente, secerne delle sostanze tossiche (esotossine) che cede ai mezzi di cultura liquidi.

* * *

Noi, nella preparazione delle tossine che volevamo adoperare per le nostre esperienze, pur non essendo mossi da alcun preconcetto, ci siamo attenuti al principio che nel brodo, nel quale siano stati coltivati i bacilli tifosi, esistano delle sostanze tossiche per l' organismo animale; pronti del resto, qualora le prime esperienze ci fossero riuscite negative, a tentare di ottenere le endotossine.

Il metodo da noi tenuto è semplicissimo. Come *Sanarelli* (5), *Bandi* (11), ecc., abbiamo virulentato un campione di bacillo di *Eberth*, ottenuto in cultura pura dalla milza di un tifoso, passandolo per il peritoneo di un certo numero di cavie e ricoltivandolo dal sangue del cuore di queste, fintantochè diluendo un' ansa di cultura in agar di 24 ore in 1 cc.^{3} di brodo, ed iniettando questa emulsione (contenente cioè 2 mgr. di cultura) nel peritoneo di una cavia del peso di gr. 250 circa, questa non moriva entro 24 ore.

Col sangue raccolto asetticamente dal cuore di questa ultima cavia, si facevano delle disseminazioni in agar; e dopo essersi accertati con tutti i mezzi oggi in uso, che le colonie che si sviluppavano in questi tubi di agar erano tutte realmente di bacillo del tifo; si infettavano con queste dei larghi palloni di vetro contenenti 1 litro di brodo sterile nutritivo, fatto con infuso di carne, col 5 °/₀ di peptone *Witte* ed il $^1/_2$ °/₀ di cloruro sodico, ed a reazione neutra.

Tali palloni, così infettati, si tenevano, come *Chantemesse*, ecc., in termostato alla temperatura di 37° per 5 giorni; poi 2 giorni in luogo buio alla temperatura ambiente, e l'ottavo giorno ne filtravamo il contenuto attraverso candele *Chamberland F.*

Se ne otteneva così un liquido, che per trasparenza, colore ed odore, non differiva affatto dal brodo nutritivo per culture, e che solo aveva una reazione spiccatamente acida.

Lo distribuivamo allora in piccoli palloni sterilizzati nella misura di 100 cc.^{3} per ciascuno; e per assicurarci che fosse perfettamente sterile, lo tenevamo 3 giorni ancora in termostato a 37°.

È con questo liquido che noi abbiamo intraprese le nostre ricerche.

Gli animali da noi presi in esperimento furono i cani, possibilmente di piccola taglia, oscillanti in peso fra i 4 e gli 8 $^1/_2$ chilogrammi circa, e di età varia, dal canino cucciolo all'adulto.

Per prima cosa abbiamo voluto vedere se, ed in quale dose questo liquido fosse tossico per i cani. Con esperimenti successivi siamo giunti a determinare che la dose minima mortale di questa nostra tossina era di 20 cc^3 per chilogrammo di animale, quando la iniezione fosse fatta per via sottocutanea. Naturalmente con esperimenti di controllo ci siamo convinti che l'iniezione del brodo semplice era affatto innocua.

Dato lo scopo delle nostre ricerche, curammo da questo momento di iniettare dosi di tossina sempre minori a quella riconosciuta come la minima mortale, e così usammo dapprima del 10 °/₀₀ in peso spingendoci fino al 15 °/₀₀; quantità che

usammo poi di preferenza anche perchè stava a rappresentare la dose massima non mortale, oltre la quale non era possibile andare, senza pericolo di uccidere l'animale.

Per ogni singolo cane, prima di procedere alla iniezione delle tossine, abbiamo fatto per diversi giorni di seguito (ordinariamente quattro), con l'apparecchio del *Fleischl* la valutazione della emoglobina; e con il contaglobuli dell'*Hayem-Nachet* il conteggio dei globuli rossi e bianchi, prendendo il sangue da un taglio che si faceva sulla superfice interna dell'orecchio: e questo, sempre alla medesima ora, procurando così di metterci in condizioni sempre uguali; e costantemente 14 ore dopo il pasto per evitare ogni possibilità che nei risultati giocasse il fattore della leucocitosi digestiva. Inoltre, su vetrini coprioggetti su cui era stato disteso per strisciamento un sottilissimo strato di sangue, fissati su lastra di rame riscaldata alla temperatura di circa 140° nel modo consigliato da *Ehrlich*, e colorati con triacida di *Ehrlich* e più specialmente con emallume ed eosina e con la miscela del *Chenzinsky*, si stabiliva il quantitativo per millimetro cubo e la percentuale di ogni singola specie leucocitaria; e dalla media di ciascuna di queste ricerche abbiamo desunta la formula ematologica che abbiamo chiamata normale, e di cui ci siamo serviti come termine di confronto per gli esami di sangue successivi alla iniezione della tossina tifica. Metodi uguali abbiamo seguiti negli esami di sangue fatti nei cani dopo le iniezioni di tossina.

Dopo la iniezione della tossina, gli esami di sangue si fecero ordinariamente, dapprima di $^1/_4$ in $^1/_4$ d'ora fino ad 1 ora, poi di ora in ora fino a 7-9 ore, ed infine di 24 in 24 ore fino a che la formula ematologica non tornava ad avvicinarsi a quella normale.

Il sangue lo raccogliemmo sempre dalle superfici interne degli orecchi, ove praticavamo incisioni di circa $^1/_2$ centimetro di lunghezza, distanti l'una dall'altra di almeno 2 centimetri.

Per la determinazione qualitativa dei globuli bianchi abbiamo adottata la classificazione dell'*Ehrlich;* e come nella nostra memoria *Sulla morfologia del sangue negli animali smil-*

zati, dividiamo i globuli bianchi in polinucleati, linfociti, grandi mononucleati, forme di passaggio ed eosinofili (leucociti a nucleo polimorfo con granulazioni acidofile). Per i particolari riguardanti le varie specie dei leucociti nei cani, rimandiamo alla Memoria del dott. *Crescenzi* (22) pubblicata nello *Sperimentale*, anno LVIII, fasc. III, maggio-giugno 1904.

* * *

Per le nostre esperienze noi abbiamo adoperati complessivamente 15 cani, non tenendo conto di quelli che ci servirono per stabilire la dose minima mortale della tossina.

Di questi, cinque che appartengono alla 1ª serie furono iniettati senza aver precedentemente subita nessuna operazione (esperienze I, II, III, IV, V). Quattro furono prima splenectomizzati, e questi costituirono la 2ª serie (esperienze VI, VII, VIII, IX).

Dopo alcuni mesi dalla prima iniezione, in uno dei cani splenectomizzati (Esperienza X), ed in un altro provvisto di milza (Esperienza XI), tentammo lo studio del comportamento della linfa sgorgante dalla fistola del dutto toracico, sotto l'azione della tossina del tifo. (Serie 3ª).

Sugli altri tre cani splenectomizzati intraprendemmo poi una 4ª serie di ricerche che consistè nello studiare contemporaneamente il modo di comportarsi e del sangue preso dalla superfice interna dell'orecchio, e di quello raccolto dalla tibia. (Esperienze XII, XIII, XIV).

Quattro cani provvisti di milza, due dei quali furono uccisi nel momento della massima leucopenia e due nella massima leucocitosi (appendice alla 1ª serie), uniti a tre dei quattro splenectomizzati, essi pure sacrificati nel momento della massima leucopenia, ci fornirono il materiale per le ricerche istologiche.

Uno infine, iniettato sottocute con brodo, ci servì di controllo (esperienza di controllo).

* * *

Già nei primi tre cani normali (esperienze I tav. XXXII, II tav. XXXIII, III) noi potemmo osservare una fenomeno-

logia clinica e delle modificazioni della formula ematologica quasi del tutto identiche.

I sintomi clinici che si ripeterono poi, in modo perfettamente uguale in tutti gli altri animali, sono i seguenti:

a) rapida diminuzione della loro vivacità fino allo stupore completo fra la 2ª e la 6ª ora;

b) incedere lento ed incerto fino dall'inizio. Prostrazione assoluta fra la 3ª e la 6ª ora;

c) lieve rialzo della temperatura rettale, non mai superiore di 2 gradi a quella normale, tra la 1ª e la 6ª ora;

d) pollachiuria e poliuria nelle prime tre ore. Vomito e diarrea fra la 3ª e la 6ª ora;

e) nelle orine, tracce di albumina;

f) rifiuto assoluto di cibo e di bevanda durante le prime 24 ore; e qualche volta prolungamento dello stato anorettico per 3 e 4 giorni.

Dopo la 8ª-9ª ora, di solito, accenno ad un risveglio progressivo nel sensorio, fino alla *restitutio ad integrum* alla 48ª ora.

Riguardo al sangue, i risultati dei singoli esami li abbiamo esposti nelle tavole numeriche e nei diagrammi annessi. Ora ne enunciamo brevemente i risultati complessivi, facendo notare come essi si estendano anche a quelli di tutte le altre esperienze a qualsiasi serie appartengano; avendo la formula ematologica, in ciascuno dei nostri 14 cani, sempre mostrata una costanza perfetta.

Tanto il tasso dell'emoglobina, quanto il numero dei globuli rossi per millimetro cubo di sangue, subiscono durante le prime 24 ore dopo la iniezione della tossina tifica, da principio delle lievi oscillazioni talvolta in meno, il più spesso in più, intorno alla cifra primitiva; poi costantemente un lieve aumento che per l'emoglobina non sorpassa il 5 % e per i globuli rossi non supera la cifra di 500000.

Generalmente tanto l'uno quanto gli altri si trovano dopo 48 ore già di nuovo molto prossimi al loro quantitativo normale; e solo in qualche raro caso gli abbiamo veduti mantenersi al disopra di questo, per qualche giorno ancora. In tal

guisa rimane dimostrato che la nostra tossina non ha quel potere emolitico, che avrebbero trovato *E.* e *P. Levy* (23) e *Macfadyen* e *S. Rowland* (13).

Riguardo al numero totale dei globuli bianchi per millimetro cubo di sangue, già $^1/_4$ d' ora dopo la iniezione è in atto una marcata ipoleucocitosi, la quale nei cani che sopravvivono, ed in quelli in cui la morte avviene in un lasso di tempo abbastanza lungo, raggiunge un minimo fra la 2ª e la 6ª ora.

Dopo, essi incominciano ad aumentare, e seguono una linea gradatamente ascendente sorpassando le cifre normali, e toccando il *maximum* della leucocitosi alla 24ª ora. Alla 48ª ora si trovano già in via di diminuzione, finchè entro un breve numero di giorni, che variano per ogni singolo animale, ritornano verso la cifra primitiva.

Prendono parte sia alla leucopenia che alla successiva leucocitosi tutte quante le differenti specie leucocitarie, le quali nel momento della massima ipoleucocitosi cadono a cifre bassissime: i linfociti più delle altre, tanto che in due casi (Esperienza VIII e XII) sono persino scomparsi.

Toccato il *minimum*, risalgono e prendono parte alla parabola ascendente tutte le forme all' infuori delle eosinofile; che scomparse di solito fra la 3ª e la 8ª ora a seconda dei soggetti, non ricompaiono che alla 24ª ora e talvolta anche in 2ª, 3ª e 4ª giornata.

I grandi mononucleati e le forme di passaggio, pur diminuendo durante la ipoleucocitosi e contribuendo poi col loro successivo aumento alla iperleucocitosi, si comportano in modo piuttosto irregolare subendo ora delle oscillazioni in più, ora in meno, e talvolta venendo anche a mancare.

Raggiunto il massimo della leucocitosi, ridiscendono, in generale con oscillazioni più o meno sentite verso le cifre primitive alle quali si avvicinano fra il 7° ed il 13° giorno; rimanendo però i linfociti a cifre elevate, in confronto delle altre forme di leucociti.

Infine, in quasi tutti notammo, dopo la iniezione, la comparsa nel sangue di globuli rossi nucleati.

Oltre alla via sottocutanea, provammo anche quella pe-

ritoneale (esperienza IV, tav. XXXIV); ma il resultato fu identico.

Infine, si volle vedere come si comportasse la massa sanguigna, di fronte ad iniezioni ripetute di dosi piccole di tossina, e questa esperienza ci confermò i risultati precedentemente ottenuti; riproducendosi insieme le modificazioni quantitative e qualitative dei leucociti, dopo ogni singola iniezione (esperienza V, tav. XXXV).

Anzi, in questo caso, noi avemmo la prova sicura che i linfociti sono quelli che più risentono dell'azione delle tossine; giacchè, mentre i polinucleati, i grandi mononucleati e le forme di passaggio presero, volta per volta, parte alla leucocitosi; essi dopo la prima iniezione si mantennero sempre in una linea costantemente discendente, tantochè due ore dopo la terza iniezione erano ridotti a 13 per millimetro cubo di sangue, pur essendovi, prima che l'esperienza avesse principio, in numero di 2323.

Serie I.

Serie I. — *Esperienza I.* (Vedi Tavola XXXII). — Cane pomero del peso di kg. 7.700. Iniettato sottocute con 80 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 10 °/₀₀ circa del peso.

L'emoglobina si mantiene per tutta la durata dell'esperimento circa la cifra primitiva salendo al massimo del 5 °/₀.

Il numero dei globuli rossi che prima delle iniezioni della tossina era di 6603000, scende dopo un'ora a 6020000 per risalire con lievi oscillazioni ora in più ora in meno ad un maximum di 6946000 alla 24ª ora; e ridiscendere poi lentamente, ritornando in 5ª giornata, circa la cifra primitiva.

Il numero dei globuli bianchi già dopo ½ ora si trova notevolmente ridotto.

Diminuiscono ancora fino a raggiungere una massima leucopenia dopo due ore. Alla 3ª ora incominciano a risalire; raggiungono il massimo della leucocitosi alla 24ª ora, dopo la quale tendono a ritornare verso la norma.

Serie I. — *Esperienza II.* (Vedi Tavola XXXIII). — Cane pomero di pelo rosso del peso di Kg. 7.000. Iniettato sottocute con 105 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ del peso.

Emoglobina e numero dei globuli rossi si comportano come nella precedente esperienza.

Riguardo ai globuli bianchi, la massima leucopenia si osserva dopo 4 ore, e la massima leucocitosi dopo 24 ore.

Serie I. — *Esperienza III.* Cane bastardo a pelo nero raso, del peso di kg. 6.800. Iniettato sottocute con 102 cc³ di tossina tifica corrispondente al 15 °/₀₀ del peso.

L'emoglobina dopo 8 ore dalla iniezione sale da 75 ad 80 °/₀ e si mantiene a questa cifra fino a 48 ore dopo. Nella 3ª giornata ridiscende a 75 °/₀.

I globuli rossi subiscono un leggiero aumento che si riscontra fino alla 24ª ora. Dopo tornano lentamente a diminuire verso la cifra primitiva.

Il numero totale dei globuli bianchi, già dopo 1/4 d'ora dall'iniezione, si trova diminuito di più che 1/3.

Il massimo della leucopenia è raggiunto dopo 4 ore; la massima leucocitosi dopo 24.

Serie I. — *Esperienza IV.* (Vedi Tavola XXXIV). — Cane nero di pelo raso del peso di kg. 6.000. Iniettato in peritoneo con 60 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 10 °/₀₀ del peso.

Il tasso dell'emoglobina diminuisce del 5 °/₀ fra la 1ª e la 6ª ora.

I globuli rossi subiscono delle lievi oscillazioni ora in più ora in meno con una differenza di 700000 globuli, fra la cifra più alta che si osserva dopo due giorni e quella più bassa che si ha dopo due ore dall'iniezione.

I globuli bianchi diminuiscono fino alla 2ª ora, poi incominciano a risalire gradatamente fino a raggiungere un maximum dopo 24 ore, per ritrovarli dopo due giorni diminuiti di nuovo verso la norma.

Serie I. — *Esperienza V.* (Vedi Tavola XXXV). — Cane da lepre del peso di kg. 6,500. Iniettato sottocute con tossina tifica saltuariamente. Riceve in tre riprese 65 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 10 °/₀₀ in peso.

Questa esperienza dimostra come effettivamente l'iniezione della tossina di tifo produce una notevole diminuzione nel numero totale dei globuli bianchi. Infatti, mentre il quantitativo dell'emoglobina subisce solo un breve aumento del 5 °/₀ dopo 4 ore dalla prima iniezione, ed i globuli rossi oscillano intorno alla cifra primitiva con una differenza di 346000 globuli fra la cifra più alta che si osserva dopo 24 ore e la più bassa che si ha dopo due ore; i globuli bianchi dopo una prima iniezione di 25 cc³ di tossina di tifo diminuiscono fino alla 8ª ora, poi aumentano notevolmente; diminuiscono di nuovo sotto l'azione di una seconda iniezione di 15 cc³ di tossina, scemano ancora dopo una terza iniezione di 25 cc³ di tossina fino all'8ª ora, dopodichè risalgono raggiungendo il massimo della leucocitosi alla 24ª ora.

Dopo 48 ore si trova il loro numero al disotto della cifra primitiva.

Appendice alla Serie I.

Serie I. — *Appendice.* — 1°. Piccolo pomero nero del peso di kg. 4,500. Iniettato sottocute con 68 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ in peso.

Si uccide con un colpo di martello sulla testa 3 ore dopo la iniezione; nel momento della massima leucopenia.

Serie I. — *Appendice.* — 2°. Cane giapponese del peso di kg. 4,400. Iniettato sottocute con 66 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ n peso.

Si uccide facendogli inalare del cloroformio 4 ore dopo la iniezione; nel momento della massima leucopenia.

Serie I. — *Appendice.* — 3°. Piccolo pomero bianco toppato in nero del peso di kg. 3,700. Iniettato sottocute con 56 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ in peso.

Si uccide con colpo di coltello al cuore 24 ore dopo la iniezione; nel momento della massima leucocitosi.

Serie I. — *Appendice.* — 4°. Cane da lepre a pelo raso marrone del peso di kg. 7,800. Iniettato sottocute con 120 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ circa del peso.

Si uccide, facendogli inalare del cloroformio, 24 ore dopo la iniezione, nel momento della massima leucocitosi.

SERIE I. — Esperienza I. —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
4 febbraio 1901	85	6603000	—	7710	3480	71,0
Gli si iniettano sotto cute 80 cc³ di tossina tifica = 10 ‰ circa del peso.						
½ ora dopo	85	6420000	—	4112	3413	83,0
1 » »	80	6020000	1488	8[illegible]27	3219	83,2
2 » »	85	6380000	1390	3598	2860	79,4
3 » »	85	6781000	1471	6781	4357	64,3
4 » »	90	6975000	1040	8107	7676	82,4
6 » »	90	6946000	1269	9610	7313	76,1
24 » »	90	6998000	1906	13974	12118	87,9
2 giorni »	90	6869000	209	8255	6870	77,1
3 » »	90	6850000	—	8265	6887	83,3
4 » »	85	6756000	—	8499	6155	72,4
5 » »	85	6675000	1215	8891	7702	86,7

NB. Nella tavola XXXII si è incorso in un errore di stampa. Per riguardo al tempo in cui furono fatti gli esami di sangue, laddove è stampato

	1	2	3	4	6	7	9	24	48	72	49
deve intendersi	½ ora	1 ora	2 ore	3 ore	4 ore	6 ore	24 ore	2 giorni	3 giorni	4 giorni	5 giorni.

Vedi Tavola XXXII.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1274	16,6	153	1,9	599	7,8	204	2,7	
432	10,5	82	2,0	103	2,5	82	2,0	
370	9,4	49	0,1	149	3,8	140	3,5	
482	13,3	81	2,3	41	1,2	134	3,8	
1818	26,9	289	4,2	144	2,1	173	2,5	
1040	12,9	43	0,5	43	0,5	305	3,7	
1813	18,9	121	1,2	121	1,2	242	2,6	
1175	8,5	51	0,1	358	2,5	272	1,0	
685	8,2	503	6,0	698	8,7	—	—	
459	5,6	230	2,8	689	8,3	—	—	
660	7,8	879	10,3	805	9,5	—	—	
747	8,4	32	0,8	227	2,6	173	2,0	

Serie I. – **Esperienza II**. –

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
25 marzo 1901..........	70	5895000	—	9214	6312	68,5
Gli si iniettano sotto cute 105 cc³ di tossina tifica = 15 ‰ del peso.						
¼ d'ora dopo	65	5952000	—	5049	3650	72,3
½ » »	65	5642000	—	3598	2698	75,0
1 » »	65	5611000	—	3306	2751	83,2
2 » »	65	5125000	–	2570	2043	79,5
3 » »	70	5549000	44	2200	1848	84,0
4 » »	70	5549000	9	1028	905	88,1
5 » »	70	5921000	—	8528	7607	89,2
6 » »	70	5983000	—	9252	8308	89.8
7 » »	70	5952000	—	9367	8487	90,6
8 » »	70	5983000	—	12570	11313	90,0
9 » »	70	5983000	—	15147	13996	92,4
21 » »	75	6014000	—	19188	16540	86,2
2 giorni »	70	5828000	—	14370	10347	72,0
3 » »	75	5983000	—	13878	9714	70,0
4 » »	65	5673000	—	10470	6387	61,0
5 » »	65	5766000	—	10370	6015	58,0
6 » »	65	5784000	—	10469	5653	34,0
10 » »	70	5983000	—	10560	6336	60,0
13 » »	70	5921000	—	9414	6402	68,0

Vedi TAVOLA XXXIII.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1898	20,6	396	4,3	166	1,8	442	2,8	
899	17,8	197	3,9	76	1,5	227	4,5	
562	15,7	104	2,8	90	2,5	144	4,0	
274	8,3	165	5,0	83	2,5	33	1,0	
355	13,8	116	4,5	38	1,5	18	0,7	
251	11,4	62	2,8	39	1,8	—	—	
65	6,3	31	3,0	27	2,6	—	-	
580	6,8	188	2,2	153	1,8	—	—	
638	6,9	176	1,9	130	1,4	—	—	
618	6,6	112	1,2	150	1,6		—	
1031	8,2	75	0,6	151	1,2	—	—	
697	4,6	273	1,8	151	1,0	30	0,2	
1727	9,0	269	1,4	499	2,6	153	0,8	
2414	16 8	632	4,4	546	3,8	431	3,0	
2359	17,0	389	2,0	278	2,8	1138	8,2	
2513	24,0	460	4 4	419	4,0	691	6,6	
2593	25,0	485	4,2	456	4,4	871	8,4	
2617	25,0	586	6,6	419	4,0	1194	11,4	
2323	22,0	528	5,0	528	5,0	845	8,0	
1487	15,8	527	5,6	452	4,8	546	5,8	

Serie I. —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati %
21 marzo 1903	75	5583000	—	14392	9844	68,4
Iniettato con 102 cc³ di tossina tifica = 15 ‰ circa del peso.						
1/4 d'ora dopo........	75	5642000	—	9046	6459	71,4
1/2 » »	75	5859000	82	8224	6008	73,2
1 » »	75	5983000	154	7710	6414	83,2
2 » »	70	5921000	74	6168	4910	79,6
3 » »	75	5983000	88	5510	4595	83,4
4 » »	80	6076000	41	5140	4482	87,2
5 » »	80	6083000	—	13464	12118	90,0
6 » »	80	6045000	—	20054	18129	90,4
7 » »	80	6107000	—	20054	18610	92,8
8 » »	80	6293000	—	20196	18701	90,8
9 » »	80	6293000	—	20196	18742	92,8
24 » »	80	6269000	—	27050	24123	86,0
2 giorni »	80	5983000	—	17710	12397	70,0
3 » »	75	5581000	—	14906	10792	72,4
4 » »	75	5921000	—	14392	8635	60,0
5 » »	70	5828000	—	14081	8111	57,6
6 » »	75	5983000	—	13878	7661	55,2
10 » »	75	5983000	—	11193	6940	62,0
13 » »	75	5952000	—	10710	7369	68,8

Esperienza III.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		Osservazioni
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
3224	22,4	489	3,4	230	1,6	605	4,2	
1683	18,6	362	4,0	108	1,2	434	4,8	
1448	17,6	214	2,6	181	2,2	378	4,6	
678	8,8	355	4,6	170	2,2	93	1,2	
863	14,0	247	4,0	99	1,6	49	0,8	
628	11,4	177	3,2	110	2,0	—	—	
370	7,2	144	2,8	144	2,8	—	—	
969	7,2	269	2,0	108	0,8	—	—	
1283	6,4	321	1,6	321	1,6	—	—	
962	4,8	241	1,2	241	1,2	—	—	
1648	8,0	82	0,4	165	0,8	—	—	
889	4,4	323	1,6	162	0,8	80	0,4	
1468	8,8	449	1,6	673	2,4	337	1,2	
3117	17,6	708	4,0	708	4,0	780	4,4	
2385	16,0	238	1,6	358	2,4	1133	7,6	
3310	23,0	576	4,0	432	3,0	1439	10,0	
3548	25,2	620	4,4	563	4,0	1239	8,8	
3386	24,4	722	5,2	610	4,4	1499	10,8	
2283	20,4	582	5,2	493	4,4	895	8,0	
1756	16,4	557	5,2	450	4,2	578	5,4	

Serie I. — **Esperienza IV.** —

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/₀
30 aprile 1901........	70	5549000	—	12850	10476	81,5
S'inietta in peritoneo con 60 cc³ di tossina tifica = 10 °/₀₀ del peso.						
1/2 ora dopo.	70	5208000	42	5654	4251	75,2
1 » »	65	5177000	264	5140	4020	78,3
2 » »	65	5145000	94	4626	4014	86,8
3 » »	65	5565000	88	10794	10619	98,4
4 » »	65	5580000	96	15069	14093	93,5
5 » »	65	5495000	228	15420	14506	94,1
6 » »	65	5565000	54	17476	16286	93,2
7 » »	70	5684000	—	17344	16868	94,4
8 » »	70	5580000	—	22440	21156	94.2
9 » »	70	565000	—	25312	23742	93,8
24 » »	70	5784000	—	33410	30071	90,0
2 giorni »	70	5845000	—	16448	12682	77,1

V Vedi TAVOLA XXXIV.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1222	9,5	262	2,0	70	0,5	733	5,8	
562	9,9	309	5,5	42	0,8	490	8,6	
310	5,9	395	7,7	151	3,0	264	5,1	
267	5,8	157	3,4	—	—	172	3,7	
140	1,8	85	0,8	—	—	—	—	
632	4,2	225	1,5	119	0,8	—	—	
172	1,1	514	3,3	228	1,5	—	—	
757	4,3	271	1,5	162	1,0	—	—	
383	2,2	210	1,2	383	2,2	—	—	
518	2,3	631	2,9	135	0,6	—	—	
228	0,9	756	3,0	586	2,3	—	—	
702	2,1	1334	4,0	1103	3,3	200	0,6	
954	3,8	1085	6,6	1103	6,7	526	3,2	

Serie I. — **Esperienza V.** —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
16 maggio 1901	90	6510000	—	14586	10248	70,3
Iniettato sottocute con 25 cc³ di tossina tifica.						
2 ore dopo	90	6324000	—	12676	9640	76,0
3 » »	90	6432000	—	9367	7992	85,1
4 » »	95	6710000	25	20560	20035	97,4
Si inietta con altri 15 cc³ di tossina tifica.						
5 ore dopo	90	6478000	45	14175	13697	96,6
6 » »	90	6484000	—	17588	17158	97,6
Si inietta con altri 25 cc³ di tossina tifica.						
7 ore dopo	90	6495000	—	17476	16967	97,1
8 » »	90	6417000	—	7710	7621	98,8
9 » »	90	6423000	—	10127	9785	96,7
12 » »	90	653000	—	19458	18247	93,8
24 » »	95	6670000	—	24672	20561	83,4
48 » »	95	6645000	—	11822	8866	75,0

Vedi Tavola XXXV.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	
2323	15,7	341	2,4	239	1,7	1435	9,9	
1350	10,6	338	2,7	579	4,6	769	6,1	
797	8,5	40	0,4	259	4,9	99	1,1	
275	1,3	50	0,2	125	0,7	75	0,4	
387	2,7	23	0,2	68	0,5	—	—	
86	0,4	229	1,3	115	0,7	—	—	
127	0,7	212	1,2	170	1,0	—	—	
13	0,2	18	0,2	63	0,8	—	—	
65	0,6	114	1,1	147	1,4	16	0,2	
608	3,1	243	1,3	152	0,8	213	1,0	
2741	11,1	342	1,4	274	1,1	754	3,0	
1419	12,0	379	3,2	236	2,0	922	7,8	

Appendice alla Iª Serie

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati %
I. — 1 decembre 1901 . .	75	6324000	—	11300	8814	78,0
Si inietta sottocute con 68 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ in peso.						
1 ora dopo	75	6324000	—	9038	8261	91,4
2 » »	75	6591000	—	5654	5190	91,8
3 » »	75	6776000	—	3810	3658	96,0
Si uccide con un colpo di martello sulla testa.						
II. — 8 decembre 1902. .	80	7130000	—	11822	8536	72,2
Si inietta sottocute con 66 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ del peso.						
3 ore dopo	85	7502000	—	4626	4237	91,6
4 » »	85	7879000	—	2860	2631	92,0
Si uccide con cloroformio. Questi due animali sono stati sacrificati nel momento della massima leucopenia.						
III. — 4 decembre 1901.	70	6020000	—	7710	6183	80,2
Si inietta sottocute con 56 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ in peso.						
3 ore dopo	75	6604000	—	5214	4745	91,0
4 » »	75	6634000	—	7081	6415	90,6
24 » »	80	7451000	25	14392	12866	92,2
Si uccide con un colpo di coltello nel cuore.						
IV. — 12 decembre 1901	75	7220000	—	12924	6901	53,4
Si inietta sottocute con 120 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ circa del peso.						
3 ore dopo	80	7393000	—	5140	4882	94,0
4 » »	80	7440000	—	3598	3418	95,0
24 » »	85	7905000	78	25312	18984	75,0
Si uccide con cloroformio. Questi due animali sono stati sacrificati nel momento della massima leucocitosi.						

di Esperienze.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1175	10,4	68	0,6	565	5,0	678	6,0	
325	3,6	36	0,4	362	4,0	54	0,6	
283	5,0	11	0,2	147	2,6	23	0,4	
76	2,0	8	0,2	68	1,8	—	—	
1844	15,6	47	0,4	426	3,6	969	8,2	
278	6,0	18	0,4	93	2,0	—	—	
103	3,6	12	0,4	114	4,0	—	—	
700	9,2	31	0,4	370	4,8	417	5,4	
167	3,2	31	0,6	219	4,2	52	1,0	
113	1,6	43	0,6	496	7,0	14	0,2	
864	3,2	86	0,6	576	4,0	—	—	
3748	29,0	155	1,2	853	6,6	1267	9,8	
103	2,0	30	0,6	154	3,0	21	0,4	
36	1,0	36	1,0	108	3,0	—	—	
4455	17,6	101	0,4	1772	7,0	—	—	

* * *

Si procedè allora alla esperienza di controllo, ed in un cane pomero di pelo lungo nero del peso di kg. 5,500 si iniettarono sottocute 85 cc^3 di brodo peptonizzato, per culture, corrispondente al 15 °/$_{00}$ circa del peso.

Esperienza

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm^3	Polinucleati °/₀
24 settembre 1903	80	5785000	—	9038	6345	70,2
Gli si iniettano sottocute 85 cc^3 di brodo peptonizzato per cultura = 15 °/$_{00}$ circa del peso.						
$^1/_4$ d'ora dopo	70	5580000	—	10280	7895	76,8
$^1/_2$ ora »	70	5487000	—	12336	10856	88,0
1 » »	70	5363000	—	13364	11760	88,0
2 » »	65	5270000	—	14906	13207	88,6
3 » »	65	4965000	—	15132	13316	88,0
4 » »	70	5115000	—	15420	13477	87,4
5 » »	70	5208000	—	16448	14474	88,0
6 » »	70	5801000	—	17476	15344	87,8
7 » »	75	5549000	—	17990	15903	88,4
8 » »	80	5776000	—	19532	17110	87,6
9 » »	80	5890000	—	22616	18998	84,0
24 » »	80	5704000	—	9766	6934	71,0

In questo animale, il sangue reagì in modo molto differente dagli altri, non solo dando una leucocitosi che trovata in atto già 1/4 d'ora dopo la iniezione, andò grado a grado aumentando fino alla 24ª ora; ma dimostrando anche un differente comportamento della formula leucocitaria, come è chiaramente reso evidente dalla successiva tavola numerica.

di controllo.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1681	18,6	54	0,6	235	2,6	723	8,0	
1481	14,4	82	0,8	185	1,8	637	6,2	
1159	9,4	74	0,6	173	1,4	74	0,6	
1203	9,0	160	1,2	241	1,8	—	—	
1371	9,2	89	0,6	239	1,6	—	—	
1423	9,4	91	0,6	302	2.0	—	—	
1480	9,6	93	0,6	370	2,4	—	—	
14[illegible]0	9,0	132	0,8	362	2,2	—	—	
1433	8,2	175	1,0	489	2,8	35	0,2	
1187	6,6	216	1,2	540	3,0	144	0,8	
1367	7,0	274	1,4	625	3,2	156	0,8	
1583	7,0	152	2,0	1131	5,0	452	2,0	
1768	18,0	117	1,2	273	2,8	684	7,0	

* * *

Che in seguito alla introduzione nell'organismo animale, (sia per via sottocutanea, sia direttamente in circolo, sia nel cavo peritonale), di tossine del tifo in qualsiasi modo preparate, il quantitativo totale dei globuli bianchi subisse una notevole diminuzione, a cui nei casi non mortali succedeva ben presto un forte aumento, era già stato osservato da diversi autori.

Lepine e *Lyonnet* (10) hanno veduto che i leucociti subito decrescono per presto aumentare nel cane sopravvivente alla iniezione della loro tossina, mentre diminuiscono sempre se muore presto, e crescono di poco se muore lentamente.

Bohland (25) trovò che le tossine di tifo esercitano una azione chemiotattica negativa sui leucociti, mentre le tossine del *bacterium coli* ve ne esercitano una positiva.

Schlesinger (26) iniettando nei conigli culture viventi di tifo ottenne dapprima una profonda e duratura ipoleucocitosi a cui faceva seguito una iperleucocitosi della durata di pochi giorni, la quale cresceva e seguitava anche per alcune settimane, quando nel punto della iniezione vi era formazione di ascesso.

Paladino Blandini (14) nei conigli, sia con l'inoculazione della nucleina, sia della nucleo-albumina estratte dai corpi batterici, osservò una leucopenia che andò aumentando negli animali che morirono, mentre cedè il posto ad una leucocitosi in quelli che sopravvissero.

Studer (20), pure nei conigli, subito dopo la iniezione della sua tossina del tifo osservò una notevole diminuzione dei leucociti, a cui seguì presto un aumento più o meno notevole con ritorno in breve tempo a valori normali.

Balthazard (21) con le sue tossine del tifo vide nei conigli, dopo la iniezione di dosi non mortali sottocute, prima una ipoleucocitosi già in atto ordinariamente dopo $^1/_2$ ora e

che durava fino alla 5ª ora, poi una iperleucocitosi precoce o leucocitosi normale fra la 5ª e l'8ª ora; nuovo abbassamento del numero dei leucociti od ipoleucocitosi tardiva fra l'8ª ora e la 10ª e finalmente una iperleucocitosi finale fra la 10ª e la 24ª ora.

Però, essendo stata da alcuni Autori ottenuta la leucopenia col solo peptone iniettato direttamente nella corrente sanguigna, *Balthazard* propenderebbe ad ammettere che le modificazioni che si riscontrano nel quantitativo totale dei globuli bianchi in seguito ad iniezioni di filtrati di brodoculture, non sieno dovute ai prodotti di ricambio dei batteri in esse disciolti, ma bensì alle albumine, albumose ed al peptone, contenute nel brodo stesso. Bisogna però ben considerare che le sostanze estrattive della carne ed il poco peptone del brodo di cultura vengono in parte trasformati dai microrganismi stessi cui servono di *pabulum vitae;* e che è poi molto diverso l'iniettare queste sostanze in circolo, di quello che non sia iniettarle sottocute. Una dimostrazione chiara noi l'abbiamo avuta in un cane (Esperienza di controllo) che iniettato sottocute con brodo semplice sterilizzato, invece di avere leucopenia ebbe leucocitosi marcatissima fin dal principio.

Poche ricerche sono state fatte sul modo di comportarsi delle varie specie di leucociti in seguito alla iniezione delle tossine tifiche. Nella letteratura si trova come, secondo *Schlesinger* (26), tanto la ipo- quanto la iperleucocitosi sarebbero date in massima parte dai linfociti.

Studer (20) vide subito dopo la iniezione della tossina tifica (che pure a suo dire è affatto innocua, non avendo mai condotto a morte nessun animale e non avendo prodotto in essi che lievissimi e passeggeri disturbi) che alla leucopenia partecipavano dapprima le cellule pseudo-eosinofile, poi i linfociti la cui diminuzione durava fino al secondo giorno e più a lungo ancora; e che alla leucocitosi prendevano parte sopratutto gli pseudo-eosinofili ed i linfociti.

Le cellule eosinofile dapprima diminuivano, poi aumentavano.

Le altre forme leucocitarie subivano lievi oscillazioni.

Notò pure un aumento dei globuli rossi nucleati, e talvolta anche la presenza di più o meno mielociti.

Dopo pochi giorni la formula leococitaria ritornava di nuovo al normale.

Balthazard (21) invece, pur servendosi come *Studer* dei conigli, osservò come la tossina tifica introdotta per via sottocutanea o per via endovenosa, tocchi appena i globuli rossi ma colpisca con elezione i globuli bianchi e fra questi sopratutto i polinucleari neutrofili e gli eosinofili, a carico dei quali avverrebbe e la leucopenia e la leucocitosi. Egli non vide modificazioni nel numero dei linfociti ai quali del resto dà poca importanza, dicendo che nel sangue del coniglio essi vi sono in molto scarsa quantità, circa al 6 %.

Ciò però non è vero, giacchè per gli studi del *Talqwist* e *Willebrand* e di *Studer*, come pure per ricerche nostre personali, vi si trovano in numero abbastanza grande, nella percentuale del 20 al 25 %.

* * *

Ed ora, per quale meccanismo le tossine del tifo determinano la leucopenia?

Distruggono esse i leucociti circolanti nel sangue? Ciò potrebbe accadere; ed infatti *Maurel*, (27) sul piatto scaldante, avrebbe osservato che i movimenti ameboidi dei globuli bianchi cessavano rapidamente, qualora si introducesse sotto la lamella una góccia di cultura filtrata del bacillo di *Eberth*.

Questo farebbe credere che le tossine del tifo uccidessero i leucociti circolanti nel sangue, e che questi poi venissero dalla corrente sanguigna portati negli organi preposti alla loro distruzione, fra i quali è la milza.

Lepine e *Lyonnet* (10-28) si fecero essi pure la ipotesi che i leucociti andassero a localizzarsi nella milza. Però contrariamente a tale ipotesi videro che la estirpazione di essa, eseguita poco tempo prima dell'iniezione delle tossine tifiche,

non esercitava alcuna influenza visibile, compiendosi le modificazioni nel numero dei leucociti, nella stessa maniera di quando tale viscere era lasciato in sito.

Noi abbiamo voluto ripetere questa ricerca, ed in una seconda serie di esperienze abbiamo iniettato con la nostra tossina quattro cani previamente splenectomizzati. Queste esperienze hanno dimostrato che nei cani splenectomizzati da lungo tempo, come in quelli da poco, la leucopenia si produce nel medesimo modo.

L'esame del sangue tolto agli animali nei periodi leucopenici non ci ha mai permesso di vedere leucociti in via di distruzione o avanzi di leucociti distrutti. Noi dobbiamo dunque escludere che le tossine tifiche determinino la leucopenia in quanto distruggono i globuli bianchi mentre circolano nei vasi.

* * *

Teoricamente la leucopenia si può spiegare o con un'aumentata distruzione dei leucociti negli organi destinati a tale funzione, o con un diminuito loro afflusso nel sangue. Era quindi per noi necessario indagare quali di questi due meccanismi dovesse invocarsi e vedere anche se quello riconosciuto per vero valesse a spiegare la rapidità con la quale la leucopenia si manifestava dopo l'iniezione della tossina.

Innanzi tutto però volemmo vedere se la leucopenia fosse vera od apparente. Poteva cioè avvenire una ineguale distribuzione dei leucociti nei vari territorî vasali ed aversi perciò una leucopenia in quello cutaneo, mentre nei viscerali poteva aversi un accumulo di globuli bianchi. Or bene, le numerazioni fatte sul sangue dei diversi organi, come pure lo studio delle sezioni istologiche, non ci ha permesso di rilevare differenze sensibili tra i vari territori vasali.

Nella leucopenia tifica si ha una diminuzione tanto dei linfociti quanto dei polinucleati, anzi la prima è spesso più considerevole della seconda.

Noi ci proponemmo di studiare quali cause determinassero la linfocitopenia, e quali la leucopenia polinucleare.

* * *

Per studiare se la linfocitopenia dipendesse da un diminuito afflusso di linfociti nel sangue, abbiamo fatto delle ricerche negli animali splenectomizzati da un anno ed in cani con fistola del dutto toracico.

Negli animali splenectomizzati noi abbiamo veduto che, in seguito all'iniezione di tossina tifica, la formula ematologica era quasi del tutto identica a quella già descritta nei cani normali, come risulta chiaramente dalle tavole numeriche e dall'annesso diagramma (esperienze VI, VII, VIII, IX, Tavola XXXVI).

Serie II.

Serie II. — *Esperienza VI.* — Cane pomero piuttosto vecchio del peso di kg. 5,500. Operato di splenectomia il 25 decembre 1901. Il 10 gennaio 1903 si inietta sottocute con 85 cc^3 di tossina tifica corrispondente al 15 °/$_{oo}$ circa del peso.

Il tasso dell'emoglobina ed il quantitativo dei globuli rossi vanno gradatamente aumentando, per quanto di poco, fino alla 24^a ora. I leucociti diminuiscono dapprima fino alla 2^a ora in cui si ha il massimo della leucopenia, poi risalgono, per raggiungere la massima leucocitosi alla 24^a ora.

Serie II. — *Esperienza VII.* (Vedi Tavola XXXVI). — Cagna bastarda di pelo raso rosso del peso di kg. 5,000. Operata di splenectomia il 20 decembre 1901. Il 2 marzo 1903 viene iniettata sottocute con 70 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/$_{oo}$ del peso.

Emoglobina e globuli rossi subiscono un lieve aumento che si mantiene, oscillando ora in più ora in meno, per la durata di 10 giorni.

I globuli bianchi già dopo $^1/_4$ d'ora dall'iniezione si trovano notevolmente diminuiti. Raggiungono il massimo della leucopenia dopo 2 ore, ed il massimo della leucocitosi dopo 24 ore.

Serie II. — *Esperienza VIII.* — Canina bastarda di pelo raso bianco del peso di kg. 5,500. Operata di splenectomia il 26 marzo 1902.

Il 28 marzo 1903 si inietta sottocute con 80 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/$_{oo}$ circa del peso.

Qui pure si osserva un breve aumento del tasso di emoglobina, e del numero dei globuli rossi che dura fino alla 9^a ora.

Il quantitativo totale dei globuli bianchi raggiunge il massimo della leucopenia dopo 4 ore, ed il massimo della leucocitosi dopo 24.

Serie II. — *Esperienza IX.* — Piccolo pomero di pelo lungo bianco del peso di kg. 3,350. Operato di splenectomia il 31 marzo 1902.

Il 1° aprile 1903 si inietta sottocute con 50 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ circa del peso.

Il tasso dell'emoglobina si mantiene in questo animale costante fino alla 9ª ora dopo l'iniezione e quindi diminuisce, solo però del 5 °/₀.

Il numero dei globuli rossi rimane circa la cifra primitiva con brevissime oscillazioni ora in più ora in meno.

Il numero totale dei globuli bianchi diminuisce, come sempre, subito dopo la iniezione per raggiungere la massima leucopenia alla 4ª ora, dopo la quale incomincia a risalire giungendo ad una leucocitosi molto alta dopo 24 ore ed anche dopo 10 giorni, essendosi mantenuto nei giorni intermedi a cifre piuttosto elevate.

SERIE II. —

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati %
10 gennaio 1903	75	6324000	—	11822	7483	63,3
Ore 8 ½ gli vengono iniettati sottocute 85 cm³ di tossina tifica = 15 ‰ circa del peso.						
½ ora dopo	75	6440000	—	5554	4000	72,0
1 » »	80	6820000	—	5140	4667	90,8
2 » »	80	6893000	—	5140	4811	93,6
3 » »	80	6893000	—	7967	7496	94,1
4 » »	80	6927000	—	19580	19032	97,2
5 » »	80	6948000	—	23644	23384	98,9
6 » »	80	6896000	—	20052	19772	98,6
7 » »	80	6980000	—	28270	27846	98,5
21 ore »	85	6956000	—	44204	41817	94,6
2 giorni dopo........	80	6576000	—	41120	37789	91,9
3 » »	75	6569000	—	19532	17208	88,1
5 » »	75	6438000	—	13364	8553	64,0

Esperienza VI.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
1880	15,9	296	2,5	260	2,2	1903	16,1	
286	5,0	149	3,0	64	1,0	1055	19,0	
108	2,1	36	0,7	47	0,9	282	5,5	
121	2,4	26	0,5	36	0,7	143	2,8	
80	1,0	88	1,1	80	1,0	223	2,8	
117	0,6	117	0,6	177	0,9	137	0,7	
166	0,7	23	0,1	23	0,1	48	0,2	
80	0,4	100	0,5	100	0,5	—	—	
170	0,6	113	0,4	141	0,5	—	—	
1547	3,5	265	0,6	221	0,5	354	0,8	
1604	3,9	329	0,8	370	0,9	1028	2,5	
645	3,3	78	0,4	371	1,9	1230	6,3	
1243	9,3	829	6,2	668	5,0	2071	15,5	

Serie II. — **Esperienza VII.** —

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/o
2 marzo 1903	80	6921000	—	11308	7821	69,0
Alle ore 9,5 viene iniettata sottocute con 75 cc³ di tossina tifica = 15 °/oo del peso.						
1/4 di ora dopo	80	6976000	—	8224	6464	78,6
1/2 ora dopo	80	6990000	—	5654	4591	81,2
1 » »	80	6989000	—	4626	3979	86,0
2 » »	85	6981000	—	4112	3364	81,8
3 » »	85	6988000	—	5140	4657	90,6
4 » »	85	6981000	—	7710	7109	92,2
5 » »	85	6983000	—	10794	10168	94,2
6 » »	85	6981000	—	11308	10592	93,7
7 » »	85	7076000	—	15500	14911	96,2
8 » »	85	6983000	—	20756	19553	94,2
9 » »	85	7014000	—	22102	20820	94,2
24 » »	85	7045000	—	28504	25996	91,2
2 giorni dopo	85	7076000	—	27242	24518	90,0
3 » »	80	6952000	—	8738	6362	72,8
4 » »	80	6921000	33	8168	4787	58,6
5 » »	80	7014000	18	8795	5339	60,7
6 » »	80	7076000	55	9252	5588	60,4
10 » »	80	7014000	245	7196	5441	75,6
13 » »	80	6983000	—	6682	3942	59,0

Vedi TAVOLA XXXVI.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
810	7,0	509	5,0	660	6,0	1508	13,0	
395	4,8	378	4,6	345	4,2	642	7,8	
271	4,8	260	4,6	181	3,2	351	6,2	
305	6,6	111	2,4	46	1,0	185	4,0	
321	7,8	123	3,0	90	2,2	214	5,2	
267	5,2	82	1,6	62	1,2	72	1,4	
77	1,0	123	1,6	247	3,2	154	2,0	
65	0,6	151	1,4	280	2,6	130	1,2	
75	0,7	75	0,7	434	3,8	132	1,1	
124	0,8	186	1,2	299	1,8	—	—	
83	0,4	83	0,4	1038	5,0	—	—	
309	1,4	221	1,0	752	3,4	—	—	
955	3,0	114	0,4	1539	5,4	—	—	
726	2,7	182	0.6	681	2,5	1135	4,2	
646	7,4	437	5,0	594	6,8	699	8,0	
1258	15,4	506	6,2	425	5,2	1192	14,6	
1161	13,2	835	9,5	598	6 8	862	9,8	
1924	20,8	592	6,4	648	7,0	500	5,4	
777	10,8	417	5,8	345	4,8	216	3,0	
1430	21,4	388	5,8	454	6,8	468	7,0	

SERIE II. —

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/₀
28 marzo 1903.........	70	6784000	—	16280	10582	65,0
Alle ore 8,45 le viene iniettato sotto la cute 80 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ circa del peso.						
1/4 d'ora dopo..........	75	6873000	—	9252	6384	69,0
1/2 » »	75	6859000	—	9196	5536	60,2
1 » »	80	7086000	49	8252	6865	83,2
2 » »	85	7097000	—	6280	5690	90,6
3 » »	90	7172000	—	5794	5214	90,0
4 » »	85	6921000	—	3598	3332	92,6
5 » »	90	7076000	—	7196	6462	89,8
6 » »	90	717000	—	7196	7081	98,4
7 » »	90	7293000	—	11822	11042	93,4
8 » »	90	7293000	—	13878	13240	95,4
9 » »	90	7314000	—	15420	14310	92,8
24 » »	85	6898000	—	36580	30580	83,4
2 giorni »	85	6832000	69	16448	13792	84,4
3 » »	85	6983000	—	12336	9622	78,0
4 » »	85	6890000	—	10280	7648	74,4
5 » »	85	6746000	—	14392	10189	70,8
6 » »	80	6991000	—	13364	9248	69,2
10 » »	85	6953000	—	14392	11427	79,4
13 » »	85	6939000	—	16448	12270	74,6

Esperienza VIII.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		Osservazioni
mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	
1856	11,4	521	3,2	1335	8,2	1986	12,2	
1129	12,2	185	2,0	684	7,4	870	9,4	
1747	19,0	202	2,2	1012	11,0	699	7,6	
644	7,8	99	1,2	446	5,4	198	2,4	
201	3,2	88	1,4	226	3,6	75	1,2	
278	4,8	58	1,0	151	2,6	93	1,6	
101	2,8	43	1,2	122	3,4	—	—	
331	4,6	101	1,4	302	4,2	—	—	
—	—	—	—	115	1,6	—	—	
355	3,0	118	1,0	307	2,6	—	—	
250	1,8	—	—	388	2,8	—	—	
771	5.0	—	—	399	2,2	—	—	
4317	11,8	146	8,4	1024	2,8	585	1,6	
1447	8,8	99	0,6	529	3,6	428	2,6	
1456	11,8	99	0,8	814	6,6	345	2,8	
1871	18,2	62	0,6	432	4,2	267	2,6	
3080	21,4	58	0,4	489	3,4	576	4,0	
2646	19,8	160	1,2	909	6,8	401	3,0	
1842	12,8	58	0,4	604	4,2	461	3,2	
2895	17,6	66	0,4	592	3,6	625	3,8	

SERIE II. —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/₀
1 aprile 1903	75	6952000	—	20560	13364	65,0
Alle ore 8,45 viene iniettato con 50 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ circa del peso.						
1/4 d'ora dopo	75	6976000	—	14392	10938	76,0
1/2 ora dopo	70	6985000	—	11588	8204	70,8
1 » »	75	6999000	—	10560	8325	79,4
2 » »	75	6999000	—	9252	7346	79,4
3 » »	75	6998000	—	6682	5225	78,2
4 » »	70	6960000	—	4626	3599	77,8
5 » »	75	6989000	—	12336	9948	80,6
6 » »	75	6997000	—	14906	11627	78,0
7 » »	75	6960000	—	16448	13520	82,2
8 » »	75	6929000	74	18504	14803	80,0
9 » »	75	6898000	—	19532	13555	69,4
24 » »	70	6888000	446	31868	24475	76,8
2 giorni dopo.........	70	6850000	377	23544	16905	71,8
3 » »	70	6712000	—	24158	17587	72,8
4 » »	70	6760000	—	18504	12472	67,4
5 » »	70	6791000	—	29812	21882	73,4
6 » »	70	6650000	—	29812	23015	77,2
10 » »	70	6622000	200	33310	22184	66,6
13 » »	70	6681000	141	17598	10946	62,2

Esperienza IX.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
3865	18,8	658	3,2	1768	8,6	905	4,4	
1123	7,8	144	1,0	1727	12,0	460	3,2	
997	8,6	93	0,8	1877	16,2	417	3,6	
1161	11,0	127	1,2	718	6,8	169	1,6	
925	10,0	130	1,4	777	8,4	74	0,8	
789	11,8	67	1,0	561	8,4	40	0,6	
648	14,0	83	1,8	296	6,4	—	—	
716	5,8	345	2,8	1332	10,8	—	—	
1103	7,4	477	3.2	1699	11,4	—	—	
1415	8,6	362	2,2	1151	7,0	—	—	
2184	11,8	74	0,4	1258	6,8	185	1,0	
3638	18,6	156	0,8	1563	8,0	625	3,2	
4270	13,4	382	1,2	2613	8,2	128	0,4	
3532	15.0	565	2,4	2307	9,8	235	1.0	
4155	17,2	532	2,2	1594	6,6	290	1,2	
3627	19,6	480	2.6	1591	8,6	334	1,8	
5903	19,8	477	1,6	1192	4,0	358	1,2	
4889	16,4	179	0,6	1014	3,4	715	2,4	
6462	19,4	400	1,2	1932	5,8	2332	7,0	
2992	17,0	563	3,2	1408	8,0	1689	9,6	

* * *

In un cane, già splenectomizzato da un anno, noi producemmo la fistola del dutto toracico nel modo già descritto dal dott. *Crescenzi* (22) nella sua memoria sulla « Morfologia del sangue negli animali smilzati e con fistola del dutto toracico ». Questo animale (Esperienza X) dopo l'apertura del dutto, fu tenuto 24 ore in osservazione, ed in questo lasso di tempo gli furono fatti dieci esami di sangue, dai quali potemmo riconoscere che la formula ematologica si comportava nel modo stesso constatato dal dott. *Crescenzi.*

Al momento della iniezione della tossina tifica, era in atto una marcatissima iperleucocitosi ed aveva 411 linfociti per millim. c. di sangue. Subito dopo, il numero totale dei leucociti incominciò a diminuire sì, che da 41120 discese in 7 ore, quando cioè l'animale morì improvvisamente, a 1542. I linfociti dalla cifra sopra detta discesero a 78 per millim. c.

In un cane normale (Esp. XI e tavola XXXVIII) praticammo nel modo solito la fistola del dutto e mezz'ora dopo iniettammo la tossina tifica. In questo animale, oltre al solito modo di comportarsi della formula ematologica, potemmo vedere come la quantità di linfa, misurata in millimetri cubi sgorganti in un minuto primo, subisse subito una diminuzione che andò mano a mano accentuandosi, tanto da scendere in un'ora e tre quarti, da 340 mm^3 a 140 (tavola XXXVIII *bis*). Da questo momento incominciò a risalire andando gradatamente aumentando fino a raggiungere dopo cinque ore e mezzo $mm.^3$ 490.

Queste esperienze ci hanno innanzi tutto dimostrato:

1° che negli animali nei quali è soppresso un organo formatore di linfociti (milza) la tossina tifica produce nel medesimo modo la linfocitopenia;

2° che negli animali nei quali, oltre a tale soppressione, s'impedisce quasi totalmente l'afflusso della linfa nel sangue (fistola del dutto toracico), la linfocitopenia successiva all'iniezione della tossina è sempre notevolissima.

Da tali resultati noi eravamo indotti ad ammettere che a produrre la linfocitopenia deve almeno contribuire una distruzione esagerata di linfociti.

D'altra parte l'ultima esperienza dimostrava che la tos-

sina tifica ha un' evidente azione ostacolante l' afflusso della linfa nel sangue con conseguente diminuzione dell' afflusso anche dei linfociti. Dovevamo dunque ammettere che la linfocitopenia consecutiva all' iniezione della tossina tifica dipenda in parte da un' esagerata distruzione dei linfociti ed in parte da un loro minore afflusso nel sangue.

Serie III.

Serie III. — *Esperienza X.* — Cane pomero piuttosto vecchio. Operato di splenectomia il 25 decembre 1901, e già iniettato col 15 °/₀₀ circa del peso, di tossina tifica il 10 gennaio 1903; pesa kg. 6,000.

Il 24 giugno 1903 si inietta di nuovo sottocute con 90 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ del peso, 24 ore dopo avergli prodotto la fistola del dutto toracico. Muore all' improvviso 7 ore dopo la iniezione della tossina.

In questo animale noi avremmo voluto studiare il modo di comportarsi della linfa sotto l' azione della tossina tifica. Avendo però indugiato a fare questa ricerca a 24 ore dopo l'apertura della fistola del dutto toracico; al momento della iniezione della tossina l' efflusso della linfa avveniva in modo così scarso da rendere quasi impossibile ogni esatta misurazione; cosicchè ci siamo dovuti limitare ad osservare, così grossolanamente, come dopo la iniezione uscisse dalla fistola del dutto, sempre più scarsa quantità di linfa, fintantochè nei momenti precedenti alla morte dell' animale, che avvenne improvvisamente, non ne sgorgava più affatto.

Emoglobina, globuli rossi e globuli bianchi si comportarono qui pure, come in tutte le altre esperienze. Alla 7ª ora dalla iniezione, quando cioè avvenne la morte del cane, la cifra del quantitativo totale dei globuli bianchi era circa ventisette volte minore di quella subito precedente alla iniezione stessa.

Serie III. — *Esperienza XI.* — (Vedi tavole XXXVIII e XXXVIII^bis). — Cane da lepre del peso di kg. 9,800. Operato prima di fistola del dutto toracico, ed iniettato poi con 125 cc² di tossina tifica, corrispondente al 12,5 °/₀₀ del peso.

In questo animale, oltre ai consueti esami di sangue, si misura, ora per ora dopo la iniezione della tossina, il quantitativo di linfa che sgorga dalla fistola del dutto toracico nell' unità di tempo (minuto primo); e volta per volta si fanno le conte del numero dei globuli bianchi e delle varie specie leucocitarie contenuti in 1 mm³ di linfa.

Il tasso dell' emoglobina, come pure il numero dei globuli rossi, vanno gradatamente aumentando, in misura però non molto forte.

I globuli bianchi, come sempre, diminuiscono fino alla 3ª ora, momento in cui si ha la massima leucopenia. Cominciano poi a risalire e crescono lentamente. (Vedi tavola XXXVIII ed esperienza XIV).

La linfa che avanti la iniezione della tossina tifica, sgorgava abbon-

dantemente dalla fistola del dutto toracico; dopo la iniezione incomincia essa pure a diminuire e nello spazio di un'ora e tre quarti si riduce

Serie III. —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/₀
24 giugno 1903........	70	6138000	—	9038	6598	73,0
Dopo iniezione sottocutanea di 5 centig. di morfina, durante l'eteronarcosi.						
—	80	5983000	—	11822	8890	75,2
Gli viene prodotta la fistola del dutto toracico alle ore 13,30.						
1 ora dopo........	85	6355000	—	15132	13407	88,6
2 ore »	85	6231000	—	16448	14770	89,8
25 giug. 1903. 18 ore dopo	90	6758000	—	40606	36383	89,6
19 ore dopo........	105	7099000	—	32382	29273	90,4
20 » »	115	7180000	—	25700	23747	92,4
21 » »	115	7595000	—	41634	38636	92,8
22 » »	115	7300000	—	31868	29828	93,6
24 » »	115	7258000	—	41120	37255	90,6
25 giugno 1903. — Alle ore 13.30 gli vengono iniettati sotto la cute 90 cm³ di tossina. Dalla fistola del dutto toracico sgorga linfa in quantità piuttosto scarsa.						
1/4 d'ora dopo.........	115	7440000	—	38550	35466	92,0
1/2 » »	115	7471000	—	22616	21458	95,0
1 » »	120	7602000	—	19532	18868	96,6
2 » »	120	7843000	—	17990	17234	95,8
3 » »	120	7440000	—	12850	11899	92,6
4 » »	120	7471000	—	9766	9063	92,8
5 » »	120	7461000	—	7293	6732	93,0
6 » »	95	6231000	—	4112	3303	80,3
7 » »	100	6324000	—	1542	941	61,0
Il cane muore all'improvviso.						

di tre quarti della quantità primitiva. Dopo, incomincia di nuovo ad aumentare giungendo gradatamente fino a sorpassarla.

Esperienza X.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	
1627	18,0	72	0,8	380	4,2	361	4,0	
1537	13,0	142	1,2	827	7,0	426	3,6	
696	4,6	61	0,4	696	4,6	272	1,8	
625	3,8	33	0,2	823	5,0	197	1,2	
487	1,2	406	1,5	3167	7,8	163	0,4	
972	3,0	259	0,8	1878	5,8	—	—	
308	1,2	103	0,4	1542	6,0	—	—	
583	1,4	167	0,4	2248	5,4	—	—	
510	1,6	64	0,2	1466	4,6	—	—	
411	1,0	82	0,2	3372	8,2	—	—	
tifica = 15 °/₀₀ del peso.								
925	2,4	—	—	2159	5,6	—	—	**Da questo momento si osserva come dalla fistola del dutto toracico l'efflusso della linfa vada gradatamente diminuendo tanto che nei momenti precedenti alla morte dell'animale, non ne sgorga più affatto. Oltre a ciò la coagulazione avviene in modo così rapido che è impossibile il raccoglierne anche piccole quantità per la misurazione, e per la conta degli elementi figurati in essa contenuti.**
588	2,6	—	—	513	2,4	—	—	
117	0,6	—	—	547	2,8	—	—	
180	1,0	—	—	576	3,2	—	—	
154	1,2	26	0,2	771	6,0	—	—	
78	0,8	59	0,6	566	5,8	—	—	
188	2,6	58	0,8	261	3,6	—	—	
439	10,7	55	1,4	315	7,6	—	—	
314	22,3	72	4,7	159	10,3	26	1,7	

SERIE III. — **Esperienza XI.** —

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm³	Polinucleati °/o
4 febbraio 1904.	55	5332000	—	7710	4981	64,6
5 » »	55	5301000	—	8222	5708	69,4
6 » »	50	5208000	—	7710	4965	64,4
Iniezione sottocute di 5 centigr. di morfina. Eteronarcosi. Fistola del dutto toracico. Dopo apertura del dutto toracico.						
6 febbraio 1904.	55	5611000	—	8224	5510	67,0
Iniezione sottocute di 125 cc³ di tossina tifica = al 12,5 °/oo al peso.						
½ ora dopo (ore 12). .	60	5673000	—	4626	3506	75,8
1 » »	60	5735000	—	3598	2641	73,4
1 ½ » »	65	5921000	—	2570	1286	50,0
2 » »	70	6014000	—	2570	1384	53,8
2 ½ » »	70	6138000	—	2056	1175	57,2
3 » »	75	6169000	—	1028	475	46,2
4 » »	75	6169000	15	2570	1162	45,2
5 » »	75	6169000	25	2570	1023	39,8
6 » »	75	6231000	74	3084	1264	41,0
7 » »	80	7130000	117	4512	2121	47,0
10 » »	80	7192000	278	5140	3711	72,2

L'animale muore durante la nottata.

Vedi TAVOLA XXXVIII.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	°/o	mm³	°/o	mm³	°/o	mm³	°/o	
1696	22,0	46	0,6	447	5,8	540	7,0	
1628	19,8	33	0,4	263	3,2	592	7,2	
1989	25,8	31	0,4	216	2,8	509	6,6	
1826	22,2	17	0,2	378	4,6	493	6,0	
759	16,4	9	0,2	74	1,6	278	6,0	
604	16,8	22	0,6	108	3,0	223	6,2	
1099	42,8	5	0,2	46	1,8	134	5,2	
935	36,1	15	0,6	92	3,6	144	5,6	
718	34,8	16	0,8	45	2,2	102	5,0	
503	49,0	4	0 4	27	2,6	19	1,8	
1285	50,0	15	0,6	62	2,4	46	1,8	
1414	55,0	10	0,4	67	2,6	56	2,2	
1598	51,8	12	0,4	74	2,4	136	4,4	
2094	46,4	36	0,8	126	2,8	135	3,0	
1007	19,6	62	1,2	195	3,8	165	3,2	

Serie III. [1] -

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
Linfa raccolta dal dutto toracico.						
—	—	—	—	2610	—	—
Iniezione della tossina tifica.						
$^1/_4$ d'ora dopo	—	Nella linfa che fuoriesce dal dutto toracico, si trovano numerosi globuli rossi i quali vanno per numero gradatamente aumentando.	—	2328	—	—
$^1/_2$ » »	—		—	1973	—	—
1 » »	—		—	1464	—	—
1 $^1/_2$ » »	—		—	1209	—	—
2 » »	—		—	954	19	2,0
2 $^1/_2$ » »	—		—	827	41	5,0
3 » »	—		—	699	42	6,0
4 » »	—		—	572	34	6,0
5 » »	—		—	445	27	6,0
6 » »	—		—	699	91	15,0
7 » »	—		—	1018	193	19,0
10 » »	—		—	1255	276	22,0

[1] Questa tavola numerica indica il numero dei globuli bianchi che si trovano in 1 mm³ di linfa e le medi questa stessa esperienza indica solo la quantità di linfa che sgorga dalla fistola del dutto toracico nella unità

* * *

Per indagare le cause della leucopenia polinucleare, noi ricercammo innanzi tutto se fosse diminuto dal midollo osseo l'afflusso dei leucociti polinucleati nel sangue.

In una IV serie di esperienze, in tre dei cani splenectomizzati e già iniettati con la tossina di tifo alcuni mesi prima, abbiamo esaminato contemporaneamente il sangue preso da tagli fatti sulla faccia interna degli orecchi, e quello raccolto dalla vena della tibia.

Prosecuzione della **Esperienza XI.**

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		Eosinofile mononucleate	
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%
2610	100 %	—	—	—	—	—	—	—	—
2328	100 %	—	—	—	—	—	—	—	—
1973	100 %	—	—	—	—	—	—	—	—
1464	100 %	—	—	—	—	—	—	—	—
1209	100 %	—	—	—	—	—	—	—	—
935	98,0	—	—	—	—	—	—	—	—
786	95,0	—	—	—	—	—	—	—	—
636	91,0	—	—	—	—	14	2,0	7	1,0
515	90,0	—	—	—	—	17	3,0	6	1,0
405	91,0	—	—	—	—	9	2,0	4	1,0
587	84,0	—	—	—	—	21	3,0	—	—
784	77,0	—	—	—	—	41	4,0	—	—
954	76,0	·	—	—	—	25	2,0	—	—

ficazioni delle varie specie leucocitarie in essa contenute; mentre la Tavola XXXVIII *bis* pur riferendosi a di tempo (minuto 1°).

Le esperienze XII, XIII, XIV ed i tracciati della tavola XXXVII dimostrano chiaramente che le tossine tifiche diminuiscono in modo notevole il numero di leucociti polinucleati che dal midollo osseo entrano in circolo.

Serie IV.

Serie IV. — *Esperienza XII.* — (vedi Tavola XXXVII). Canina bastarda di pelo raso rosso, operata di splenectomia il 20 decembre 1901 e già iniettata col 15 °/₀₀ circa del peso, con tossina tifica il 2 marzo 1903; pesa kg. 6,700.

Il 20 giugno 1903 si inietta di nuovo sottocute con 105 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ circa del peso. Si uccide facendole inalare del cloroformio, 3 ore dopo dalla iniezione della tossina, nel momento della massima leucopenia.

Serie IV. — *Esperienza XIII.* — Canina bastarda di pelo raso bianco operata di splenectomia il 26 marzo 1902, e già iniettata col 15 °/₀₀ circa del peso, con tossina tifica il 28 marzo 1903; pesa kg. 5,950.

Il 26 giugno 1903 si inietta di nuovo sottocute con 89 cc^3 di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ circa del peso. Si uccide, facendole inalare del cloroformio, 3 ore dopo dalla iniezione della tossina, nel momento della massima leucopenia.

SERIE IV. — **Esperienza XII.** —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati mm^3	Polinucleati %
Sangue dell' orecchio.						
20 giugno 1903	75	6890000	—	15934	12779	80,2
Viene iniettata con 105 cm^3 di tossina tifica = al 15 °/₀₀ circa del peso.						
½ ora dopo	80	6107000	—	9252	8216	88,8
1 ora dopo	80	6231000	--	6682	6187	92,6
2 » »	80	6324000	—	4112	3931	95,6
3 » »	80	6384000	--	4071	3810	95,0
Sangue della vena della tibia.						
20 giugno 1903	75	6076000	—	16962	13197	77,8
Iniezione della tossina.						
½ ora dopo	75	6231000	47	11822	10427	88,2
1 » »	80	6386000	—	7710	7155	92,8
2 » »	80	6386000	—	5654	5371	95,0
3 » »	85	6510000	—	4626	4376	94,4
Si uccide col cloroformio.						

Serie IV. — *Esperienza XIV.* — Piccolo pomero di pelo lungo bianco. Operato di splenectomia il 31 marzo 1902, e già iniettato col 15 °/₀₀ circa del peso, di tossina tifica il 1° aprile 1903; pesa kg. 3,650.

Il 30 giugno 1903, si inietta di nuovo sottocute con 60 cc³ di tossina tifica, corrispondente al 15 °/₀₀ circa del peso.

Si uccide, facendogli inalare del cloroformio, 6 ore dopo dall' iniezione della tossina, nel momento della massima leucopenia.

Con le esperienze XII, XIII e XIV noi abbiamo potuto vedere come sotto l'azione della tossina tifica tanto il sangue preso dall'orecchio, quanto quello sgorgante dalla vena della tibia, subiscono identiche modificazioni.

Vedi TAVOLA XXXVII.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		Osservazioni
mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	
1466	9,2	64	0,4	765	4,8	860	5,4	
296	3,2	37	0,4	388	4,2	315	3,4	
134	2,0	13	0,2	254	3,8	94	1,4	
33	0,8	—	—	82	2,0	66	1,6	
—	—	8	0,2	193	4,8	—	—	
1662	9,8	67	0,4	747	4,4	1289	7,6	
686	5,8	47	0,4	520	4,4	142	1,2	
185	2,4	46	0,6	262	3,4	62	0,8	
45	0,8	—	—	147	2,6	91	1,6	
9	0,2	19	0,4	231	5,0	—	—	

SERIE IV. —

Data	Emo-globina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
Sangue dall' orecchio.						
26 giugno 1903	80	7107000	—	12336	6588	53,4
Viene iniettata sotto la cute con 89 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ circa del peso.						
1/2 ora dopo	80	7107000	—	10280	6846	66,6
1 ora dopo...	80	7262000	—	8738	6973	79,8
2 » »	85	73224000	—	6168	5502	89,2
3 » »	85	7355000	—	3857	3626	94,0
Sangue della vena della tibia.						
26 giugno 1903...... .	80	7169000	—	13550	7181	53,0
Iniezione della tossina.						
1/2 ora dopo	85	7231000	--	11308	7780	68,0
1 ora dopo............	85	7386000	—	10280	8286	80,6
2 » »	90	7448000	—	7710	7016	91,0
3 » »	90	7479000	—	4112	3882	94,4
Si uccide col cloroformio.						

Esperienza XIII.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		*Osservazioni*
mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	mm³	°/₀	
3577	29,0	148	1,2	814	6,6	1209	9,8	
2035	19,8	62	0,6	576	5,6	761	7,4	
1119	12,8	87	1,0	332	3,8	227	2,6	
86	1,4	62	1,0	456	7,4	62	1,0	
77	2,0	28	0,6	131	0,4			
4824	35,6	271	2,0	515	3,8	759	5,6	
2782	24,6	45	0,4	272	2,4	429	3,8	
1460	14,2	41	0,4	205	2,0	288	2,8	
124	1,6	46	0,6	355	4,6	169	2,2	
41	1,0	33	0,8	140	3,4	16	0,4	

SERIE IV. —

Data	Emoglobina	Globuli rossi	Globuli rossi nucleati	Globuli bianchi	Polinucleati	
					mm³	%
Sangue dall'orecchio.						
30 giugno 1903........	85	6838000	—	13878	10020	72,2
S' inietta sotto cute con 60 cc³ di tossina tifica = 15 °/₀₀ circa del peso.						
½ ora dopo...........	80	6869000	—	11308	9748	86,2
1 » »	80	6869000	—	10280	9395	91,4
2 » »	80	6869000	—	9766	9161	93,8
3 » »	85	6931000	—	9252	8845	95,6
4 » »	85	6961000	—	8224	7898	95,8
5 » »	85	6961000	—	6682	6441	96,4
6 » »	85	6962000	—	4626	4376	94,6
Sangue della vena della tibia.						
30 giugno 1903........	90	7309000	—	16448	12665	77,0
Iniezione della tossina.						
½ ora dopo...........	90	7440000	—	15934	13544	85,0
1 » »	85	6920000	—	10794	9909	91,8
2 » »	85	6975000	—	10280	9478	92,2
3 » »	85	6999000	—	9856	9166	93,0
4 » »	85	6999000	—	8728	8309	95,2
5 » »	85	6975000	29	7196	6865	95,4
6 » »	85	6982000	—	4626	4934	96,0
Si uccide col cloroformio.						

Esperienza XIV.

Linfociti		Grandi mononucleati		Forme di passaggio		Eosinofile		Osservazioni
mm³	%	mm³	%	mm³	%	mm³	%	
2165	15,6	55	0,4	500	3,6	1138	8,2	
701	6,2	—	—	226	2,0	633	5,6	
370	3,6	41	0,4	412	4,0	62	0,6	
117	1,2	39	0,4	410	4,2	39	0,4	
93	1,0	18	0,2	296	3,2	—	—	
99	1,2	16	0,2	231	2,8	—	—	
27	0,4	13	0,2	201	3,0	—	—	
65	1,4	9	0,2	176	3,8	—	—	
2763	16,8	66	0,4	526	3,2	428	2,6	
1657	10,4	96	0,6	287	1,8	350	2,2	
540	5,0	21	0,2	324	3,0	—	—	
206	2,0	41	0,4	555	5,4	—	—	
197	2,0	20	0,2	473	4,8	—	—	
122	1,4	—	—	297	3,4	—	—	
101	1,4	14	0,2	216	3,0	—	—	
21	0,4	21	0,4	164	3,2	—	—	

* * *

Le ricerche sperimentali ci avevano dunque provato che le tossine tifiche diminuiscono l'afflusso nel sangue dei leucociti polinucleati e dei linfociti, e ci avevano lasciato sospettare che aumentassero la distruzione dei linfociti. A tal punto ci proponemmo d'indagare con lo studio istologico degli organi emopoietici se tali conclusioni erano esatte o se e come dovevano modificarsi.

A tale scopo noi abbiamo utilizzati 9 cani. Di questi, tre normali e quattro precedentemente splenectomizzati, furono sacrificati nel momento della massima leucopenia; due normali lo furono nel momento della massima leucocitosi.

I reperti necroscopici e quelli istologici dei vari organi dei cani sacrificati nel periodo della massima leucopenia, sono i seguenti:

Pelle. — In corrispondenza dei punti nei quali furono praticate le iniezioni, macroscopicamente il tessuto cellulare sottocutaneo apparisce infiltrato da un liquido sieroso, colorito leggermente in roseo; e qua là è cosparso di piccole chiazze e punteggiature emorragiche.

Al microscopio nessuna alterazione della epidermide e del sottostante derma. Le maglie del cellulare sottocutaneo sono distese da una sostanza di apparenza opaca, dovuta alla coagulazione del siero, prodotta dai liquidi fissatori. I vasi, sia venosi che arteriosi, sono dilatati e ripieni di globuli rossi ben conservati. All'intorno dei vasi ed anche a distanza di essi, nelle maglie connettivali si trovano infiltrazioni di globuli rossi, in mezzo ai quali sono in scarsa quantità globuli bianchi, in maggioranza polinucleati, tutti presentanti alterazioni degenerative dei nuclei. Si trova pure qua e là qualche ammasso, formato quasi esclusivamente da polinucleati, essi pure alterati da processi degenerativi nucleari; ed in vari campi del microscopio s'incontrano vasi distesi e ripieni da questi.

Polmoni. — I polmoni sono ambedue di volume e peso pressochè normale. Le superfici pleuriche appariscono lisce e lucenti. Di queste, la viscerale lascia trasparire nel sottostante parenchima polmonare numerose piccolissime punteggiature emorragiche. Crepitano ovunque alla pressione digitale, per quanto meno che al normale. Dalle superfici di sezione, che appariscono di colorito rosso-bruno uniforme, sgorga in quantità un liquido denso di color rosso cupo. Piccoli pezzi di parenchima, gettati nell' acqua, galleggiano, ma non così bene come i pezzi di viscere sano.

Le ghiandole peribronchiali, antracotiche, sono ricche di sangue nerastro.

Al microscopio si trovano i vasi polmonari distesi da sangue. I capillari degli alveoli ampli e flessuosi sono distesi da globuli rossi e sporgono nell'interno dell'alveolo. Qua e là si osservano dei veri focolai emorragici con lacerazione del parenchima polmonare. In qualche punto entro le cavità alveolari si nota in scarsa quantità la presenza di una massa granulosa dovuta ad albumina precipitata dai mezzi fissatori. Le cellule epiteliali, che tappezzano gli alveoli, appariscono in qualche alveolo integre, in qualche altro rigonfie, con nucleo pallido, poco visibile, e protoplasma finamente granuloso e torbiccio.

Là dove esistono le piccole emorragie sopra descritte, in mezzo ai globuli rossi si vedono dei leucociti e anche delle cellule epiteliali desquamate. Col metodo del *Weigert* mai fu possibile dimostrare la presenza di fibrina. L'epitelio bronchiale apparisce integro. I globuli bianchi sono distribuiti nei vasi sanguigni in proporzioni normali e al di sotto della norma.

Cuore. — Il cuore apparisce di volume normale. Epicardio ed endocardio non presentano alterazioni rilevabili ad occhio nudo. Miocardio di colorito rosso intenso, di consistenza normale. Orifici e valvole integri. Cavità ripiene di sangue di color rosso tendente al nerastro.

Nelle sezioni, le fibrocellule muscolari mantengono integra la loro striatura; i loro nuclei, come pure quelli del con-

nettivo interstiziale, dell'epitelio piatto cubico del pericardio e quelli delle cellule piatte dell'endocardio, assumono nettamente i colori nucleari. Solo i vasi, sì venosi che arteriosi, appariscono alquanto dilatati e ripieni di globuli rossi.

Fegato. — Macroscopicamente il fegato non mostra che una intensa iperemia. Al microscopio le cellule appariscono uniformemente torbide, leggermente rigonfiate e col nucleo poco colorabile. I capillari dilatati uniformemente contengono sangue, nel quale il quantitativo dei globuli bianchi apparisce normale. Nulla di notevole nei vasi biliari. I vasi venosi di maggior calibro sono distesi da sangue.

Reni. — I reni sono di volume e consistenza normali. La capsula si svolge con facilità. Le superfici esterne sono di color rosso cupo su cui spiccano le stellule del *Verheyen* fortemente distese da sangue. Sulle superfici di sezione le piramidi appariscono di colore rosso cupo tendente al violaceo, mentre la sostanza corticale è di colore rosso intenso, con strie rosse costituite dai vasi sanguigni ingorgati, e numerosissimi puntolini di color rosso vivace corrispondenti ai glomeruli distesi da sangue. Raschiando col coltello, si ottiene una discreta quantità di liquido rossastro.

Le lesioni istologiche consistono in una forte iperemia dei vasi, sopratutto nella sostanza corticale, nella dilatazione e replezione di sangue dei capillari del glomerulo ed in alterazioni dei glomeruli, dei canalicoli contorti e delle anse dell'*Henle.* Quivi le cellule appariscono rigonfie, a contorni poco netti, alterate nella loro forma, con protoplasma finamente granuloso e nucleo mal colorabile.

In alcune di esse si osservano nel citoplasma dei vacuoli, ed in qualche tubulo si trovano alcune cellule distaccate dalle pareti, libere nell'interno del canalicolo, con i medesimi caratteri sopradescritti.

Tiroide. Capsule surrenali. Pancreas. — Macroscopicamente questi organi appariscono di colorito rossastro.

Microscopicamente non vi si constata altro che una lieve dilatazione dei vasi sanguigni i quali sono ripieni di globuli rossi.

Peritoneo. — Ovunque liscio, lucente e trasparente, non presenta al microscopio altro che una iperemia vasale piuttosto intensa.

Stomaco. — Nessuna apprezzabile alterazione nè macroscopica nè microscopica, tranne la replezione sanguigna dei vasi, ed un distacco lieve delle cellule delle ghiandole peptiche, fatto che non ha probabilmente rapporto altro che con cause meccaniche in dipendenza delle manovre di preparazione.

Intestino. — In tutti gli animali l'intestino si presenta con sierosa e parete muscolare macroscopicamente integre; mucosa lievemente tumefatta, arrossata, con vasi finamente iniettati; qua e là piccole punteggiature emorragiche; follicoli e placche del *Peyer* lievemente tumefatti. Al microscopio, tanto il rivestimento peritoneale quanto le tuniche muscolari sono integre, e lo sono pure le cellule cilindriche che tappezzano i villi intestinali. Le alterazioni si riscontrano nelle placche del *Peyer* e nei follicoli solitari. Gli elementi cellulari di questi apparati linfatici sono in gran parte alterati; alcuni di essi hanno il nucleo raggrinzato, moriforme, tinto uniformemente ed intensamente dalle materie coloranti; altri presentano la sostanza cromatica divisa in zolle irregolarmente disposte entro la membrana nucleare, altri ancora appariscono disfatti; talchè si vedono dentro il follicolo dei granuli di sostanza cromatica coloriti intensamente. Vi si notano pure cellule più grosse di un linfocito con nucleo a forma di falce e con protoplasma foliaceo, contenenti dei residui di sostanza nucleare. I vasi arteriosi e venosi sono ripieni di sangue.

Milza. — La milza macroscopicamente non presenta differenza alcuna dalle milze dei cani normali. Essa è allungata, schiacciata, rivestita da una capsula tesa e lucente, dura al taglio, e sulle superfici di sezione apparisce di colore rosso cupo tendente al nerastro. Microscopicamente i cordoni della polpa sono formati da un reticolo circonscrivente delle cavità ripiene di globuli rossi, fra i quali si trovano le cellule proprie della polpa splenica e scarsissimi leucociti polinucleati. I folli-

coli del *Malpighi* appariscono rigonfi e presentano alterazioni simili a quelle descritte nei follicoli intestinali. Nei centri germinativi, una larga zona è costituita da una sostanza omogenea, di aspetto ialino, entro cui si notano alcune grandi cellule a nucleo grosso vescicolare ed abbondante protoplasma, le quali presentano il nucleo con la cromatina divisa in zolle irregolarmente disposte alla periferia ed intensamente colorate. In mezzo a tale sostanza si osservano detriti di nuclei e cellule in degenerazione ialina. Non si riscontra alcuna figura cariocinetica. Tanto le arterie quanto le vene sono ripiene di globuli rossi, ed in alcuni grossi vasi venosi si vede al centro un cilindro costituito da numerosi globuli bianchi, con prevalenza polinucleati, molto alterati.

Midollo osseo. — Il midollo delle ossa lunghe macroscopicamente è rosso. Microscopicamente, come negli altri organi, si ha iniezione vasale e fra le maglie del reticolo si trovano molti globuli rossi. Gli elementi cellulari sono costituiti in massima parte da mielociti, da numerosi globuli rossi nucleati e da alcune cellule della grandezza approssimativa di un globulo rosso con nucleo rotondeggiante e scarso protoplasma, simili ai linfociti. Qui pure le alterazioni delle cellule sono alquanto pronunziate. Alcuni nuclei appariscono irregolarmente rotondeggianti ed intensamente colorati; altri sono rigonfi e la sostanza cromatica è distribuita irregolarmente in ammassi alla periferia; in altri si osserva la rottura della membrana nucleare con fuoriuscita di frammenti di sostanza cromatica visibili fra cellula e cellula, o rimasti disseminati nel protoplasma della cellula stessa. Si scorgono poi delle cellule con nucleo vescicolare pallido, e cellule in cui il nucleo non è più dimostrabile, ed il cui protoplasma apparisce uniformemente colorato dai colori protoplasmatici. I megacariotici sono in discreta quantità: alcuni presentano il nucleo a coroncina in cui ben si distingue il reticolo cromatico, altri invece hanno il nucleo apparentemente unico, di forma molto irregolare, intensamente colorato; nel protoplasma della massima parte di essi si trovano inglobate cellule e detriti di cellule. I leucociti polinucleati mancano quasi assolutamente. Questo fatto, unito

alla presenza delle alterazioni nucleari sopra descritte, indica che la formazione di questi leucociti è assai diminuita.

Ghiandole. — Tutte le ghiandole, indistintamente, appaiono leggermente aumentate di volume. Sono molli al taglio, arrossate sulle superfici di sezione; raschiate danno un abbondante succo sanguinolento. Nelle sezioni microscopiche, le modificazioni istologiche, che più colpiscono, sono le alterazioni dei follicoli linfatici. In questi, i centri germinativi si presentano per la maggior parte più voluminosi e rigonfi che nelle ghiandole normali, mancano affatto forme cariocinetiche, e le cellule che formano questi centri sono in massima parte col nucleo frammentato. Fra cellula e cellula si trovano in grande quantità detriti di sostanza nucleare liberi e circondati da una sostanza amorfa di aspetto ialino. Questi detriti nucleari, per il loro numero esorbitante, non sono a parer nostro da confondersi con quelli, che normalmente si trovano in modica quantità nei centri germinativi, e che passano sotto il nome di corpuscoli tingibili del *Flemming*. I linfociti, che si trovano alla periferia del follicolo, sono in massima parte di aspetto moriforme; ora con nucleo intensamente colorato, ora col nucleo frammentato, ed in mezzo ad essi si trovano, sebbene in minor quantità, i detriti descritti nella parte più centrale del follicolo. Nei follicoli si rinvengono, tanto nel centro quanto fra i linfociti che costituiscono la parte periferica, cellule grosse, a nucleo vescicolare e ricche di protoplasma, nelle quali sono inclusi frammenti e zolle di sostanza cromatica.

Alterazioni simili, di indole evidentemente regressiva, si osservano pure nei cordoni linfatici.

Le cellule endoteliali che tappezzano gli spazi linfatici sono notevolmente tumefatte, in massima parte distaccate dalle trabecole connettivali; molte di esse contengono inglobati entro il loro protoplasma pochi globuli rossi e detriti di globuli rossi, frammenti di sostanza cromatica e numerosi globuli bianchi polinucleati.

In tutte, poi, ma più specialmente in quelle dell' inguine, dell'ascella e del collo, numerosissimi leucociti polinucleari a

nucleo frammentato e più spesso ridotto in una serie di piccoli granuli cromatici, riempiono i vasi linfatici afferenti, e tutto il sistema dei seni linfatici sottocapsulari interfollicolari e cavernosi. Queste lesioni ghiandolari sono del resto identiche a quelle descritte da *Bezançon* e *Labbé* nel loro studio « Sul modo di reazione e ruolo dei gangli linfatici nelle infezioni sperimentali » (29).

Sistema nervoso. — In ogni parte, ma più specialmente nella corteccia cerebrale si notano fatti di cromatolisi diffusa, comune, del resto, a molte infezioni, intossicazioni batteriche ed avvelenamenti con sostanze chimiche.

Nei visceri dei cani uccisi nel momento della massima leucocitosi, le alterazioni or ora descritte sono quasi del tutto scomparse.

Permane ancora in essi una modica iperemia vasale.

Nella milza, midollo osseo e ghiandole linfatiche si osservano ancora dei granuli e zolle cromatiche, residui di elementi cellulari distrutti; ma queste sono in massima parte inglobate nel protoplasma delle cellule fagocitarie.

Fatto degno di nota è questo; che nelle sezioni di midollo osseo si vedono numerose cellule a protoplasma abbondante e nucleo falciforme simili alle forme di passaggio che si trovano nel sangue circolante, e leucociti, già con nucleo polimorfo, in quantità.

In esso poi, come pure nei centri germinativi dei follicoli della milza e delle ghiandole linfatiche, sono chiaramente visibili numerose cellule in cariocinesi.

Nei nostri animali dunque, le alterazioni più importanti prodotte dalla tossina del tifo sono costituite da processi necrobiotici che colpiscono esclusivamente gli elementi cellulari; e più specialmente quelli degli organi emolinfatici in genere, e con maggiore intensità quelli dei follicoli e dei centri germinativi della milza, delle ghiandole, e dell' apparato linfatico dell'intestino; alterandone gli elementi cellulari con funzione genetica. È quindi evidente che la formazione dei linfociti è oltremodo diminuita.

Negli altri visceri le lesioni sono minime, e, per usare

una frase del *Balthazard*, incapaci di nuocere alla loro vitalità.

Reperto comune fu la dilatazione e replezione sanguigna dei vasi sia arteriosi che venosi.

Mai abbiamo potuto osservare nel polmone e nel fegato il riempimento dei vasi sanguigni con globuli bianchi, fatto descritto dal *Werigo* (30) e da altri.

Mai ci è riuscito di vedere, nella milza e nelle ghiandole, quella funzione mielogena che il *Simonelli* (31) e il *Balthazard* vi avrebbero riscontrata, ed alla quale, quest' ultimo specialmente, annette una grande importanza.

* * *

La leucopenia prodotta dalle tossine tifiche dipende dunque, almeno nel cane:

1° da un diminuito afflusso nel sangue dei leucociti provenienti dal midollo osseo e dei linfociti;

2° da una azione distruttiva esercitata dalla tossina tifica sui leucociti polinucleati e sui linfociti, la quale si compie negli organi emo- e linfopoietici;

3° da una azione esercitata dalla tossina tifica stessa sugli organi leucopoietici, in cui impedisce la formazione dei leucociti polinucleati e dei linfociti.

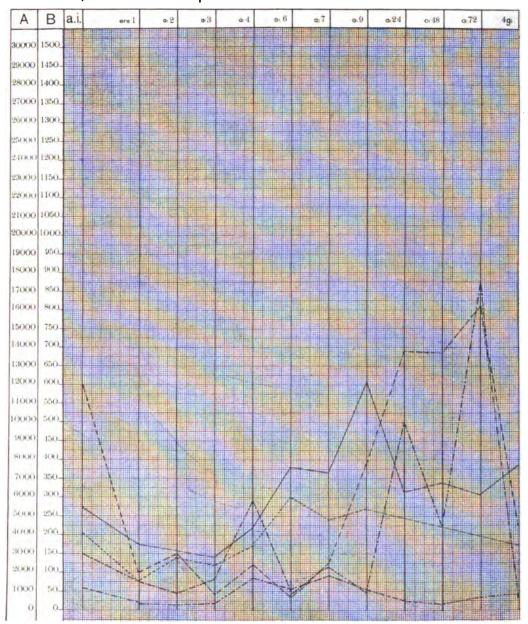
Rimangono quindi chiaramente evidenti le cause della leucopenia: le prime due spiegano come questa si stabilisca in modo così rapido, mentre la terza può spiegarne la persistenza.

Letteratura.

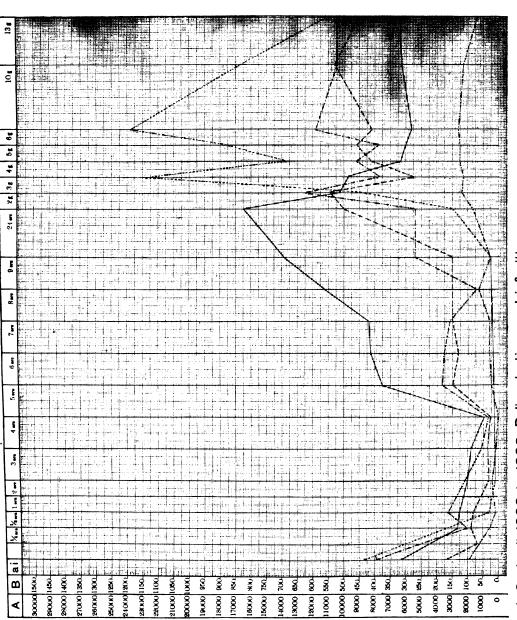
1. PICCHI L. e PIERACCINI G., L'ematologia nell'ileo-tifo. (Lo Sperimentale, 1901, fasc. I).
2. BRIEGER, Weitere Untersuchungen ueber Ptomaine. (Berlin, 1883).
3. BRIEGER und FRÄNKEL, Untersuchungen ueber Bacteriengifte. (Berliner Klin. Wochensch., No. 11, 1890).
4. BITTER, Ueber Festigung von Versuchsthieren gegen die Toxine der Typhusbacillen. (Zeitsch. f. Hyg. und Infectionskrank., Bd. XII).
5. SANARELLI, Etudes sur la fièvre typhoide experimentale. (Annales de l'Institut Pasteur, Nov. 1892, Avril, 1894, Juin 1894).
6. PFEIFFER R., Ueber die specifische Immunitäts-Reaction der Typhusbacillen. (Deutsche. Med. Wochensch., 1894, No. 48).
7. FUNCK, La Sérotherapie de la fièvre typhoide. (Bruxelles, 1896).
8. CHANTEMESSE, Sur la Toxine typhoide soluble. (Le Bullettin Médical, 27 Genn. 1897).

— Toxine typhoide soluble et sérum antitoxique de la fièvre typhoïde. (Sem. Médicale, 1898, pag. 162).

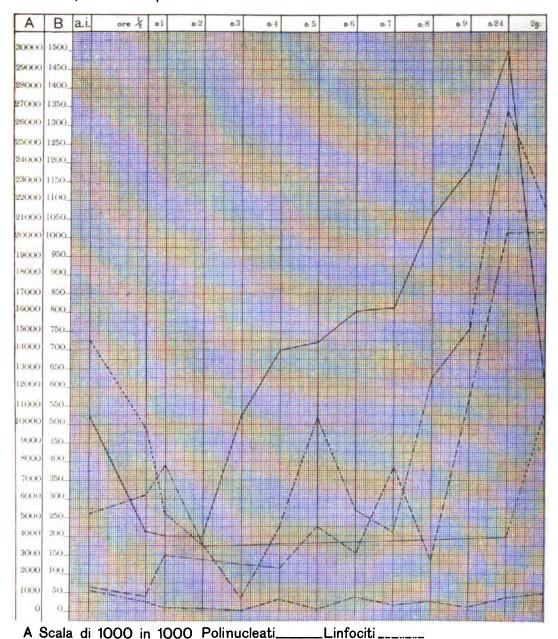
9. RODET, Vedi le tre comunicazioni alla Société de Biologie, 9 Juillet, 1898.
10. LEPINE et LYONNET, Preparation de la toxine typhique. (Lyon Médical, n. 46, 13 nov. 1898).
11. BANDI, Contributo allo studio del tifo sperimentale. (L'Ufficiale Sanitario, 1898, pag. 145).
12. PACE, Influenza della tossina tifica e della tossina difterica sul ricambio materiale. (Il Policlinico, Vol. VII, 1900, pag. 60 e s.).
13. MACFADYEN e S. ROWLAND, Upon the intracellular constituents of the typhoid bacillus. (Centralblatt f. Bakt., 1901, Bd. XXX).
14. PALADINO BLANDINI, Ricerche sulle sostanze attive nelle tifo-culture. (Riforma Medica, 1901-1902).
15. AUCLAIR, Recherches sur les poisons microbiens. (Arch. de Méd. expérim., Novembre, 1903).
16. NEISSER und SHIGA, Ueber freie Receptoren von Typhus and Dysenteriebacillen und ueber das Dysenterietoxin. (Deutsche Med. Woch. 1903).
17. BRIEGER und M. MEYER, Weitere Versuche zur Darstellung specifischer Substanzen aus Bakterien. (Deutsche Med. Woch., 1903, N. 18).
18. CONRADI, Ueber loesliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbacillen. (Deutsche Med. Woch, 1903, No. 2).

Cane pomero Kg. 7.700. Iniettato sotto cute con 80 cent.³ di Tossina tifica corrisp. al 10% circa del peso.

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati ——— Linfociti —..—..—

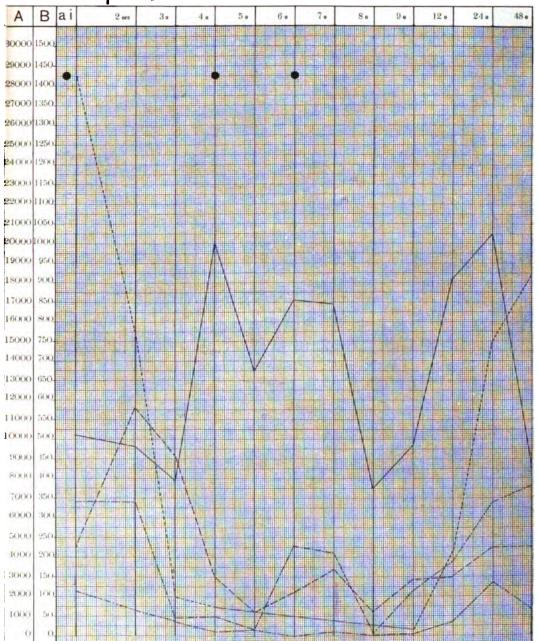
B „ 50 in 50 Grandi Mono —.— Forme di pas — — — Eosinofili ....

E. Azzurrini e G. Massart — *Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue*

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati ——— Linfociti - - - - - -
B „ 50 in 50 Grandi Mono - . - . Forme di pas - - - - Eosinofili . . . .

F. Azzurrini e G. Massart — *Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue*

Cane nero di pelo raso Kg. 6.000. Iniettato in peritoneo con 60 cent.³ di Tossina tifica corrisp. al 10‰ del peso.

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati ______ Linfociti - - - - - - -

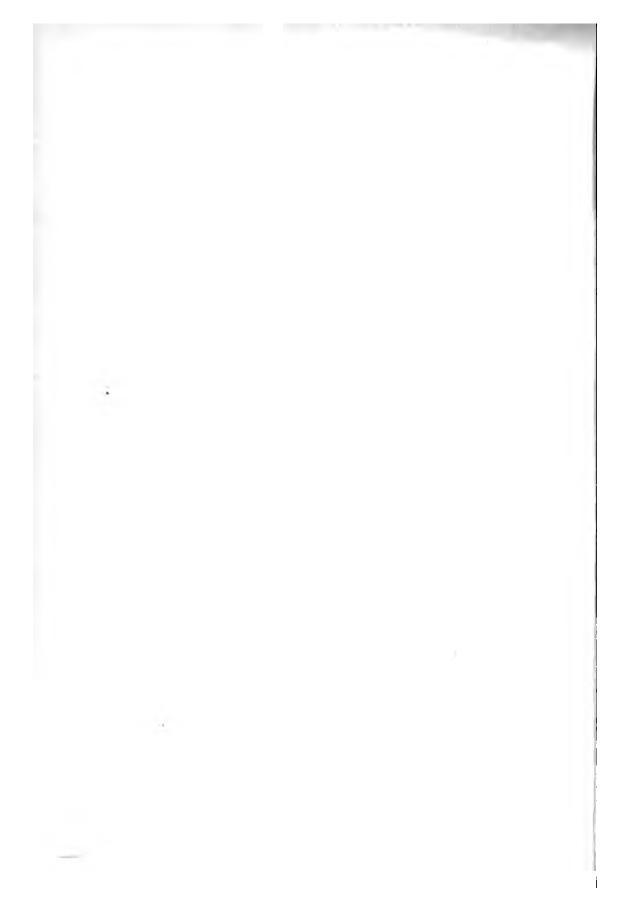
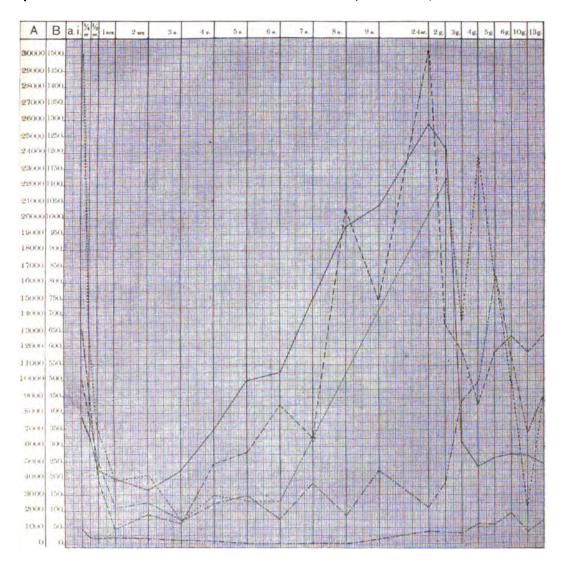
B „ 50 in 50 Grandi Mono _._._. Forme di pas. _ _ _ _ Eosinofili ....

Cane da Lepre Kg. 6.500. Iniettato saltuariamente s.c. con Tossina tifica

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati ——— Linfociti ---------

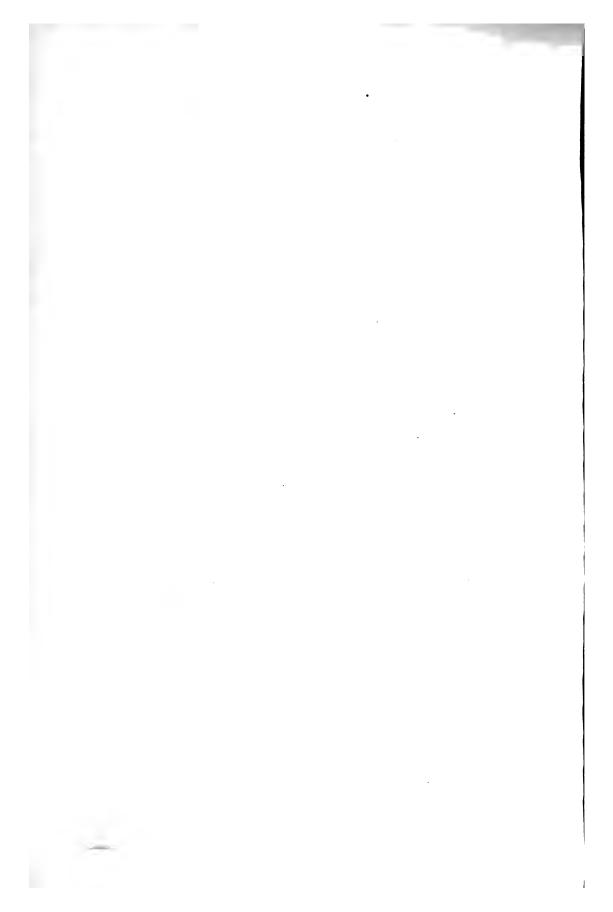
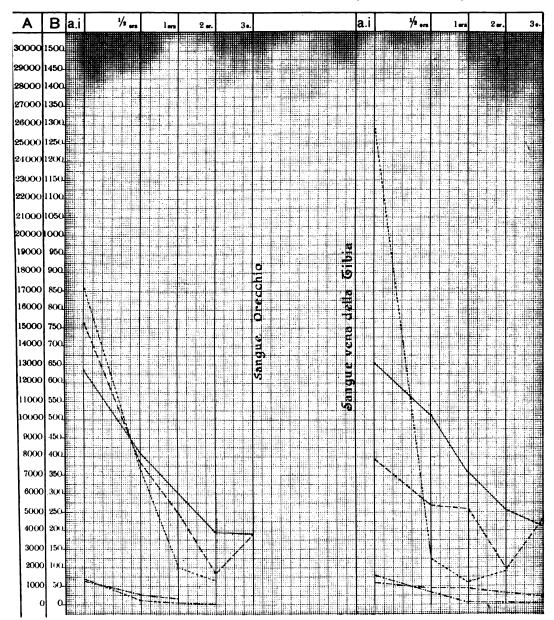
B " 50 in 50 Grandi Mono -·-·- Forme di pas- - - - Eosinofili ....

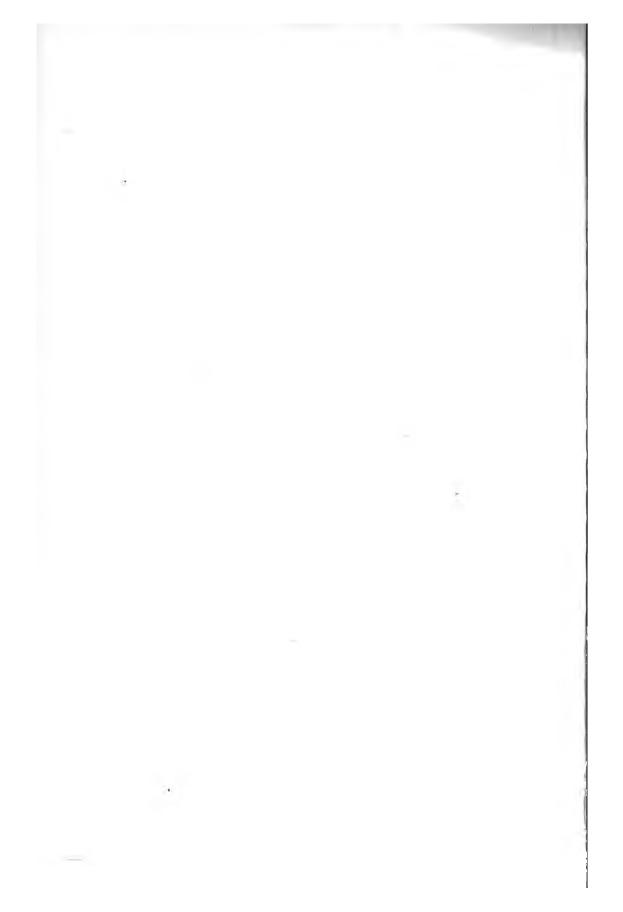
A questo cane vengono fatte tre iniezioni di tossina tifica

La 1.ª iniez. di 25 cent.³ La 2.ª di 15 cent.³ dopo 4 ore. La 3.ª di 25 cent.³ dopo 6 ore.

Il punto nero ● indica il momento delle iniezioni

Cagna bastarda di pelo raso rosso, operata di Splenectomia il 20 Dicembre 1901 pesa Kg. 5.000 iniettata s.c. con 75 cent.³ di Tossina tifica corrisp. al 15 ‰ del peso.

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati _______ Linfociti - - - - - - -

B „ 50 in 50 Grandi Mono._ . _ . Forme di pas._ _ _ _ Eosinofili . . . .

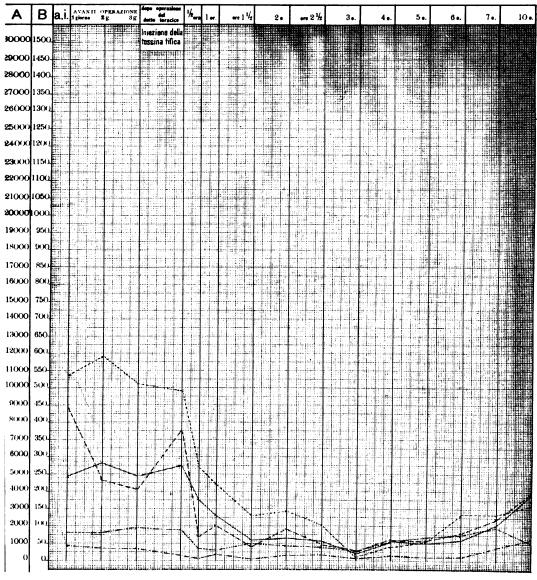
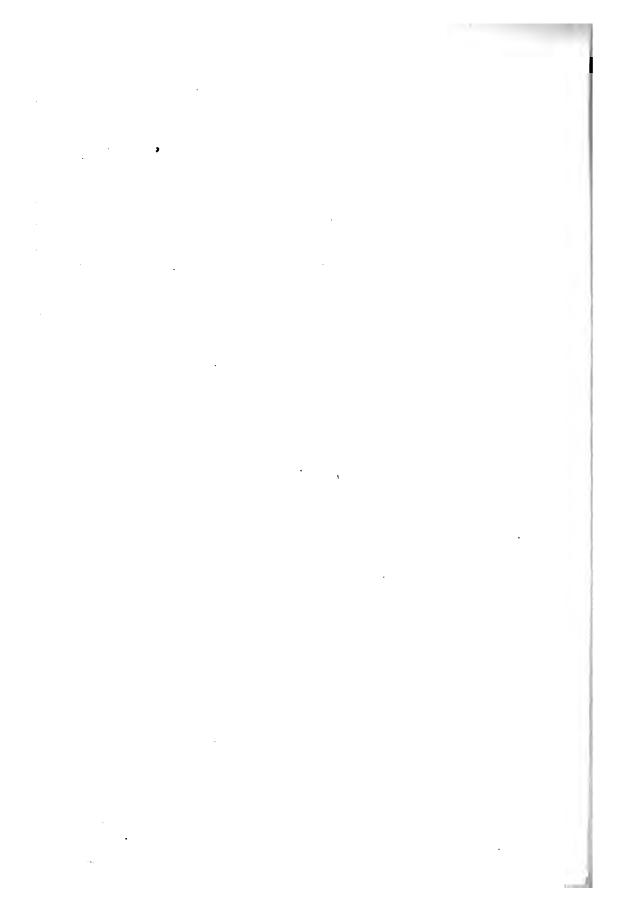
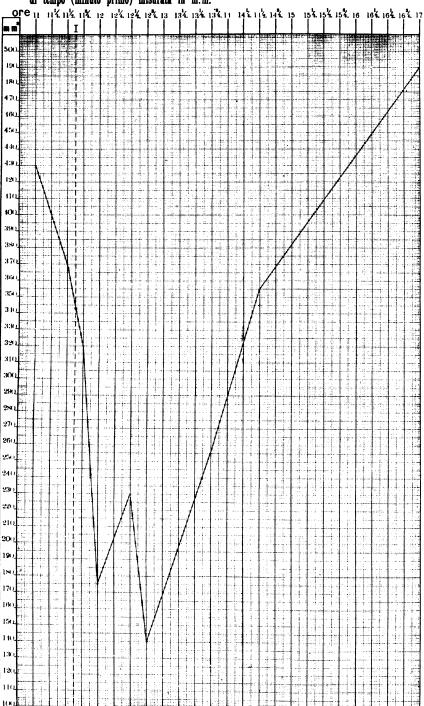
E. Azzurrini e G. Massart - *Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue*

Cagna bastarda di pelo raso rosso, operata di Splenectomia il 20 Dicembre 1901 e già iniettata col 15. 0/00 di tossina tifica 5 mesi prima, pesa Kg: 6,700. Iniettata di nuovo sotto cute con 105 cent.³ di Tossina tifica corrisp: al 15 0/00 circa del peso.

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati ——— Linfociti — — — —

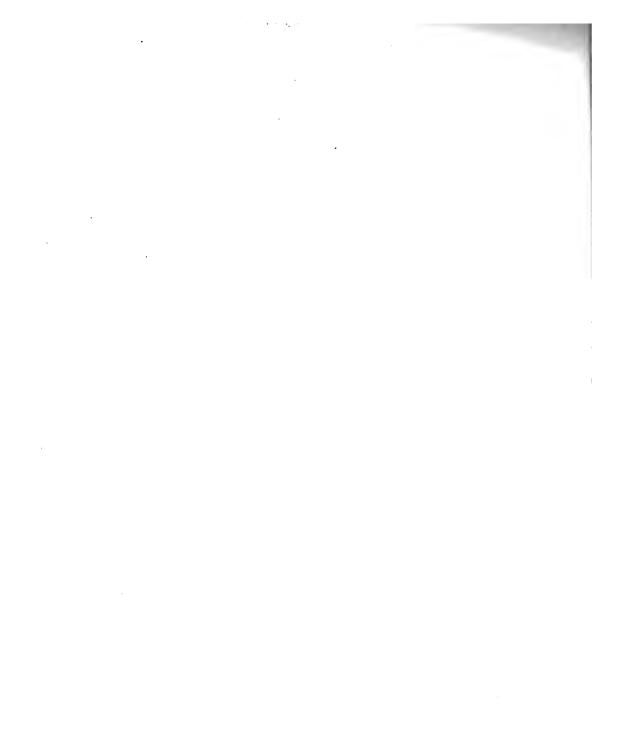
B „ 50 in 50 Grandi Mono —·— Forme di pas — — — Eosinofili ....

Cane da lepre Kg. 9,800. Operato prima di fistola del dutto toracico ed iniettato poi con 125 cm.³ di tossina tifica corrisp. al 12,5 ‰ del peso

A Scala di 1000 in 1000 Polinucleati ——— Linfociti - - - - -

B „ 50 in 50 Grandi Mono - . - . Forme di pas - - - - Eosinofili . . . .

F. Azzurrini e G. Massart — *Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue*

Firenze, Lit. A. Ruffoni...

Cane da lepre Kg. 9,800. Operato prima di fistola del dutto toracico ed iniettato poi con 125 cm.³ di tossina tifica corrisp. al 12,5% del peso. Questo tracciato indica la quantità di linfa che sgorga dalla fistola del dutto toracico nell' unità di tempo (minuto primo) misurata in m.m.³

La linea verticale punteggiata (I) corrisponde al momento nel quale é stata fatta l'iniezione di tossina tifica

F. Azzurrini e G. Massart - *Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue*

19. VINCENT, Sur les effects de l'introduction des cultures de bacilles d'Eberth dans le cerveau. (Soc. de Biologie, 24 octobre, 1903).
20. STUDER, Ueber das Verhalten der weissen Blutzellen unter Einwirkung von Typhus- und Colitoxinen. (Zürich, 1903).
21. BALTHAZARD, Toxine et Antitoxine Typhiques. (Paris, 1903).
22. CRESCENZI, Le morfologia del sangue negli animali smilzati e con fistola del dutto toracico. (Lo Sperimentale, 1904, fasc. III).
23. E. et P. LEVY, Ueber das Hämolisin des Typhusbacillus. (Centralblatt fur Bakt., 1901, Bd. XXX).
24. MACFADYEN et S. ROWLAND, loc. cit., pag. 759.
25. BOHLAND, Ueber die chemotactische Wirkung der Toxine des *Bacterium typhi* und des *Bacterium Coli communis* auf die Leukocyten. (Centrl. f. inn. Med., 1899).
26. SCHLESINGER, Die Leukocytose bei experimentellen Infecktionen. (Zeitsch. f. Hyg. 1900, Bd. XXXV).
27. MAUREL, Action reciproque du bacille typhique et de nos leucocytes. (Soc. de Biologie, 18 Déc. 1900).
28. LEPINE et LYONNET, Etude sur quelques effects de la toxine typhique chez les chiens. (Revue de Médicine, 1897).
29. BEZANÇON et LABBÉ, Etude sur le mode du réaction et le rôle des ganglions lympatiques dans les inféctions experimentales. (Arch. de Méd. Experimentale etc., 1898, Vol. X).
30. WERIGO, Les globules blancs protecteurs du sang. (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892).
31. SIMONELLI, Le alterazioni degli organi nelle infezioni tifiche sperimentali. (Giornale Internazionale delle Scienze mediche, 1902, Anno XXIV).

[Dall'Istituto di Patologia Generale
del R. Istituto di Studii Superiori di Firenze, diretto dal Prof. A. Lustig].

CONTRIBUTO ALLO STUDIO DEI PONTI INTERCELLULARI NELLO STRATO DEL MALPIGHI DELLA CUTE UMANA.

(Con una figura nel testo).

Dott. G. POLVERINI, aiuto e libero docente.

In alcuni preparati di pelle umana mi accadde di vedere i ponti intercellulari dello strato del Malpighi così ben conservati, che, sebbene questi elementi siano stati oggetto di tante ricerche, pure credo non inutile di svolgere qualche considerazione sui medesimi.

Schrön (1), che per primo li descrisse nel 1863, li credette pori-canali contenenti liquido.

Bizzozzero (2) li considerò come filamenti, che partendo da una cellula vadano a finire direttamente in un' altra vicina, unendo così le due cellule fra loro, e da qui il nome di ponti intercellulari (*Intercellularbrücken*).

Dello stesso parere fu *Ranvier* (3); e questo concetto è stato fino da allora generalmente accettato.

Stabilito però il concetto fondamentale sulla essenza di queste formazioni, restavano aperte alla discussione alcune singole particolarità ad esse inerenti.

La questione più essenziale, e tuttora più oscura è la connessione morfologica dei ponti col protoplasma cellulare.

Secondo *Renaut* (4) la loro costituzione è diversa da quella del citoplasma, ma s'addentrano nel corpo cellulare.

Ranvier (3), *Kölliker* (5), *Kromayer* (6), *Weidenreich* (7) ritengono essi pure i ponti d'origine protoplasmatica, anzi i tre

ultimi autori descrivono una costituzione fibrillare delle cellule dello strato del Malpighi, e ritengono che i ponti intercellulari siano in continuità morfologica con le fibrille del citoplasma. Una veduta essenzialmente diversa fu sostenuta da *M. Ide* (8-9). Secondo quest'autore i ponti sono completamente estranei al protoplasma, e si arrestano alla membrana cellulare; quest'ultima avrebbe un aspetto reticolato a maglia, e dai punti nodali delle maglie del reticolo partirebbero dei cordoncini solidi, i ponti, i quali uniscono le cellule fra loro.

Ramon y Cayal (10) ammette pure l'esistenza di una membrana in quelle cellule, ma i ponti apparterrebbero al protoplasma, e la membrana sarebbe attraversata dai ponti, i quali riceverebbero dalla membrana stessa come una specie di guaina.

Un altro punto che fu oggetto di discussione è la forma dei ponti, *Rabl* (11) e *C. Foà*, (12) sostengono che i ponti hanno nell'embrione forma lamellare, in modo che gli spazi intercellulari vengono ad essere divisi per mezzo dei ponti in tante cavità chiuse di forma poliedrica esagonale. Ed è appunto a questa disposizione speciale che si deve attribuire l'aspetto reticolato della periferia della cellula, che fu ritenuto da *M. Ide* una membrana cellulare: i lati delle maglie esagonali non sono che le sezioni ottiche dei ponti. Nell'adulto i ponti tendono ad assumere una forma che s'avvicina alla cilindrica.

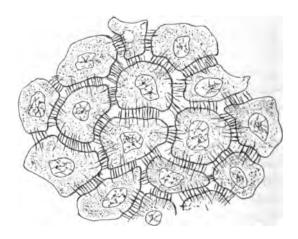
Un'altra particolarità di questi ponti, che ha attirata l'attenzione degli osservatori, consiste in certi ingrossamenti che si notato qua e là nel decorso di essi, ingrossamenti denominati da *Garten* (13) dermatosomi. *Ranvier* ha considerato questi bottoncini come organi elastici, che posson quindi scomparire per l'allungamento dei ponti; *Kolossows* (14) crede invece che questi ingrossamenti, i quali non mancano mai non siano formazioni stabili, ma che si formino dove la sostanza cellulare si fa più compatta, e quindi meno distensibile.

* * *

Molte delle ricerche furon fatte dagli autori sopracitati nell'embrione di animali (bove), ed anche in varii tessuti di

animali adulti; piuttosto scarse sono quelle fatte sull'uomo adulto.

Io avevo avuto occasione di fare delle ricerche sopra un piede affetto da micetoma (15) ed avevo notato che nello strato spinoso dell'epidermide, a causa dell'edema vi era una dilatazione degli spazi fra cellula e cellula; pensai che un tal tessuto alterato in grado non rilevante potesse servir bene per lo studio dei ponti intercellulari.

Il piede era stato fissato nel liquido di *Melnikow* e poi conservato in alcool. Questo liquido è, come ho accennato nel

lavoro sopracitato, un ottimo fissatore. Per la colorazione adoperai il metodo di *Lloyd Jones*, che è una modificazione del metodo di *Weigert* per la fibrina, e che serve molto bene per mettere in evidenza i ponti intercellulari.

Questi ponti nei miei preparati appariscono nettamente, raggruppati a fasci che vanno da cellula a cellula; i varî fasci corrispondono alle varie facce della cellula epiteliare, dalle quali essi partono. I singoli filamenti, a causa della infiltrazione edematosa, sono ben staccati l'uno dall'altro, e se ne può bene seguire il decorso. Come risulta dall'annessa figura, molti di essi si posson seguire fino nell'interno del protopla-

sma cellulare, d' onde essi evidentemente si originano; mai ho notato ch' essi abbiano connessione col nucleo cellulare.

Anche se si osservano sezioni molto sottili si può assolutamente escludere che i filamenti si arrestino alla membrana cellulare.

A me sembra che questi ponti non si debbano considerare, come è stato fatto da alcuni, quali prolungamenti delle fibrille protoplasmatiche; è più ovvio ritenerli, come *veri organi cellulari*, resultanti da una differenziazione del protoplasma cellulare.

Weidenreich (7) dice che non si possono dimostrare filamenti, che uniscano cellule lontane; ora io ho visto, benchè raramente, qualcuno di questi ponti intercellulari, specialmente fra quelli che secondo la sezione del preparato, appariscono situati nella porzione laterale più esterna della cellula, che andava invece che alla cellula vicina, a quella immediatamente susseguente.

In vari punti, fochettando, apparisce quell' aspetto reticolato a maglia descritto da *Ide* e da lui interpetrato come la membrana cellulare; ma dall' orientazione, che il reticolo mostra a seconda delle diverse facce della cellula dove esso si osserva, mi son potuto formare la convinzione, che non si tratta di una membrana cellulare, ma bensì delle sezioni trasverse dei ponti intercellulari.

In questi miei preparati le cellule sono distanti l' una dall' altra più del normale, vi è cioè dilatazione degli spazi fra cellula e cellula, si deve quindi ritenere che i ponti intercellulari debbano aver subìto una specie di stiramento. Nonostante questo allungamento dei ponti, si possono in essi notare, normali per numero e per grandezza, quei bottoncini, di cui ho detto sopra, i dermatosomi di *Garten*.

Questo fatto mi pare abbatta definitivamente l' ipotesi di *Ranvier*, il quale considerava questi dermatosomi come elementi elastici; se così fosse realmente, essi dovrebbero o scomparire del tutto o diminuire di volume quando i ponti subiscono un allungamento.

Riferendo queste brevi osservazioni, non ho preteso di

dire molto di nuovo, ho voluto solo confermare con l'esame di un tessuto patologico quello che da altri era stato osservato in tessuti normali. Credo anzi che i tessuti, di cui fanno parte epitelii stratificati, se studiati allo stato patologico, specialmente quando essi sono infiltrati di edema, debbano servire in modo eccellente per lo studio dei ponti intercellulari.

Firenze, Luglio 1904.

Bibliografia.

1. Schrön, Ueber die Porenkanale in der Membran der Zellen des Rete Malpighii beim Menschen. (Molescott's Untersuch., t. IX, 1863).
2. Bizzozzero, Sulla struttura degli epitelii pavimentosi stratificati. (Arch. per le Scienze Med., vol. IX, n. 19).
3. Ranvier, Sur la structure des cellules du corps muqueux de Malpighi. (Comp. Rendus de l'Ac. des Sciences, 1885, T. 95).
4. Renaut, Sur les fibres unitives des cellules du corps muqueux de Malpighi. (Compte Rendus de la 14e session de l'Association française pour l'avancement des sciences, P. II, 1885).
5. Kölliker, Handbuch der Gewebelehre, 1884, S. 191.
6. Kromayer, Zur Epithelfaser frage. (Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. 24, 1897)
7. Weidenreich, Ueber Bau und Verhornung der menschlichen Oberhaut. (Arch. f. mikr. Anatomie, Bd. LVI, 1900).
8. M. Ide, La membrane des cellules du corps muqueux de Malpighi. (La Cellule, T. IV, 1888, fasc. II).
9. —— Nouvelles observations sur les cellules épithéliales. (La Cellule, T. V, fasc. II, 1889).
10. Ramon y Cajal, Contribution à l'étude des cellules anastomosées des épithéliums pavimenteux stratifies. (Journal international mensuel d'anatomie et d'histologie, I, III, 1886).
11. Rabl, Untersuchungen über die menschliche Oberhaut etc. (Arch. f. mikr. Anatomie, Bd. 48, 1897).
12. Foà C., Ueber die feinere Structure der geschichteten Pflasterepithelien. (Arch. f. mikr. Anat., Bd. LV, 1900).
13. Garten, Die intercellularbrücken der Epithelien und ihren Inhalt. Arch. f. Anat. und Physiologie. Abt. 1895-1896).
14. Kolossows, Eine Untersuch. Methode des Epithelgewebes etc. (Arch. f. mikr. Anatomie, 1898).
15. Polverini, Note ed osservazioni sul piede di Madura. (Lo Sperimentale, 1903, fasc. VI).

[Clinica Dermosifilopatica di Firenze, diretta dal Prof. C. Pellizzari].

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA
DEL
« SARCOMA IDIOPATICO MULTIPLO EMORRAGICO DELLA CUTE ».

(Con due tavole).

Dott. FRANCESCO RADAELI, Aiuto.

Nonostante una letteratura assai ricca, noi non possiamo certamente dire che le nostre conoscenze intorno alla malattia descritta da *Kaposi* col nome di *Sarcoma idiopatico multiplo emorragico della cute* siano così complete e sicure da rendere superflua la registrazione di nuovi fatti clinici e specialmente di nuovi reperti anatomo-patologici. Basta leggere qualcuno dei lavori più recenti sull'argomento per accorgersi infatti come, anche a prescindere dalla completa oscurità che avvolge il momento eziologico, esistano ancora nella storia del processo morboso di cui ci occupiamo delle lacune che hanno bisogno di essere colmate perchè la storia stessa risulti chiara e completa.

Io non voglio fare qui una rassegna dei fatti che sono registrati nella letteratura nè delle opinioni che sono state emesse intorno alla natura del sarcoma di *Kaposi.* Non lo faccio perchè una bibliografia completa si trova già in diversi lavori sull'argomento e perchè mi pare che più utilmente potrò ricordare alcune delle idee sostenute dagli altri autori quando dovrò riassumere e discutere i risultati delle mie osservazioni.

Qui mi basta accennare che non è ancora stato raggiunto tra gli autori l'accordo intorno alla natura anatomo-

patologica del processo morboso che viene considerato da alcuni come una vera neoplasia (sarcoma a cellule rotonde o fusate), da altri come un processo di infiammazione specifica (un granuloma), mentre da altri finalmente viene collocato in quella classe di alterazioni ancora mal definite a cui è stato dato il nome di sarcoidi.

Nè l'incertezza è soltanto nel concetto generale della malattia. Anche nelle singole descrizioni noi troviamo delle lacune e qualche volta delle contraddizioni. Per esempio tra gli autori che ammettono la natura neoplastica della alterazione pochi si sono occupati di stabilire come avvenga la risoluzione di certe neoformazioni cutanee. Altri dopo aver parlato di sarcoma, parlano vagamente di una trasformazione fibrosa del tumore stesso senza pensare alla contraddizione che esiste tra il concetto di un sarcoma a cellule fusate per esempio e l'idea che questo sarcoma possa trasformarsi in un nodulo fibroso.

Questi brevi cenni mi pare che bastino a dimostrare la utilità anzi la necessità che allo studio del sarcoma idiopatico multiplo siano dedicate nuove ricerche ampie e rigorose.

Io ho avuto l'opportunità di studiare in questi ultimi anni 5 casi di sarcoma idiopatico cutaneo di *Kaposi*. Di questi alcuni sono stati da me seguiti per un periodo di diversi anni e la loro storia presenta un certo interesse anche dal punto di vista clinico: in tutti i miei ammalati io mi sono poi occupato dello studio istologico delle neoformazioni cutanee e in alcuni ho fatto anche ripetuti tentativi di colture dal sangue circolante e dalla cute ammalata. Dirò subito che, essendomi nella lettura delle descrizioni date dagli autori e nei miei primi esami istologici persuaso della necessità di esaminare molti pezzi anatomici e di seguire il processo nelle sue varie fasi, ho cercato di esportare ai miei pazienti dei pezzetti di cute che corrispondessero non solo ai diversi aspetti assunti dalle neoformazioni cutanee ma ai diversi periodi di sviluppo, di stato, di risoluzione.

Dei primi risultati ottenuti nelle mie ricerche io ho già sommariamente dato conto in una breve nota preventiva co-

municata all' ultima riunione della Società Italiana di Dermatologia nel 1901. In quella nota però dopo avere insistito sul carattere, rilevabile così nelle forme incipienti come nelle forme adulte, di una neoplasia a tipo angio-endoteliomatoso, dichiaravo di avere bisogno di continuare le mie osservazioni per ricostruire tutta la storia del processo morboso e specialmente per poter dire come le neoformazioni cutanee andassero alla risoluzione. Questa lacuna dei miei reperti proiettava, devo confessarlo, un' ombra di dubbio anche sui fatti che mi parevano più evidenti e sicuri ed è stato questo dubbio che mi ha persuaso a ritardare la pubblicazione di questo lavoro finchè l' osservazione clinica prolungata, l' esame di nuovi pezzi anatomici, forse anche l' eventualità di una necroscopia non mi avessero fornito dei dati sufficienti per completare il mio studio.

Detto questo perchè non paia superfluo il mio modesto contributo alla conoscenza del sarcoma di *Kaposi* e per giustificarmi dell' indugio posto nella pubblicazione, passo senz' altro a registrare i fatti osservati.

Caso I. — *R. L.*, d' anni 45, coniugato, impiegato, degente nell' ospedale Ugolani Dati di Cremona dove io lo esamino per cortese invito del medico curante dott. Maffezzoni.

Nulla di notevole nel gentilizio. Nessuna malattia prima dell'attuale. Il malato non sa di avere avuto la sifilide.

La malattia attuale data da circa un anno: è incominciata con chiazze di aspetto ecchimotico ai piedi ed alle mani. In seguito si associarono alle macchie delle rilevatezze di colorito rosso vinoso, dure, e la malattia si estese alle gambe, alle coscie, allo scroto, agli avambracci, alle braccia.

Quando io vedo il malato (1° settembre 1898) lo trovo in istato di grave denutrizione generale: la cute ha un colorito giallo paglierino come si suol vedere nei malati di tumore maligno, il polso è piccolo, frequente, la temperatura al momento dell' esame 37°.8'. L'infermo si lamenta di dolori vivissimi ai piedi, meno accentuati alle mani, dolori che non si calmano con nessuna medicatura locale.

Non esistono alterazioni apprezzabili degli organi interni, l'orina non contiene albumina nè zucchero.

La affezione cutanea è rappresentata alle mani ed ai piedi da una tumefazione diffusa a superficie liscia lucente, di colorito rosso vinoso

tendente al cianotico, interrotta in alcuni punti (ai due alluci ed al medio del piede sinistro) da una ulcerazione superficiale a contorni irregolari a fondo sporco secernente un liquido brunastro sciolto fetente. La temperatura locale è tanto alle mani come ai piedi aumentata.

Sulle gambe e sulle coscie, sullo scroto, sugli avambracci, sulle braccia si osservano numerose macchie emorragiche e in mezzo a queste o da queste indipendenti dalle neoformazioni di grandezza diversa (da un pisello a un soldo) di colorito rosso vinoso.

Le più piccole di queste neoformazioni fanno notevole sporgenza sul piano della cute ed hanno forma emisferica, le più grandi sono più appiattite, sembrano risultare dalla fusione di diversi nodetti primitivi e perciò hanno contorni meno regolari. Alla palpazione si sente che tutte interessano lo spessore della cute colla quale si spostano sulle parti sottostanti. La consistenza è dura, quasi fibrosa nelle forme grandi, un po' minore nelle piccole; la palpazione non è dolorosa. Nessuna alterazione sulle muccose visibili.

Non mi è possibile in una sola visita fare un esame completo del sistema nervoso: posso accertarmi soltanto che la sensibilità tattile e la dolorifica sono conservate dappertutto.

A sostegno della diagnosi che mi pare di dover formulare, esporto al lato interno della coscia sinistra un tumoretto isolato della grossezza di un chicco di granturco e, eseguito l'esame microscopico, consiglio la cura arsenicale. Questa viene fatta per breve tempo senza ottenere, a quanto mi è riferito dai medici curanti, nessun miglioramento.

L'infermo va sempre più deperendo nelle condizioni generali: presenta numerose emorragie e numerosi tumoretti nuovi sulla cute e sulla muccosa boccale e muore il 28 novembre 1898 cioè circa tre mesi dopo che io l'avevo veduto.

Disgraziatamente non viene fatta l'autopsia.

Esame istologico. — Epidermide integra senza alterazioni degne di nota. Follicoli piliferi e ghiandole ben conservate.

Anche osservando a piccolo ingrandimento si nota subito nel derma una grande isola di tessuto neoformato che dal livello della rete vasale profonda si spinge fino a poca distanza dello strato sotto papillare. Questo tessuto è costituito da cavità di grandezza diversa, ripiene di sangue, tappezzate regolarmente da cellule endoteliali. All'intorno di queste cavità vasali che sono riunite come a grappoli si vedono in alcuni punti i fasci connettivali del derma, in altri invece tra cavità e cavità si vedono dei fasci di cellule allungate a nucleo ovale, d'aspetto simile alle cellule endoteliali che tappezzano

le cavità vasali. All'intorno della zona di neoformazione, e anche infiltrati qua e là tra gli elementi di queste si vedono poi degli accumuli di cellule rotonde, piccole, mononucleate a nucleo fortemente colorabile. Un infiltramento simile si osserva del resto più o meno accentuato in tutto il derma, anche a distanza della neoformazione e specialmente intorno ai vasi della rete superficiale e profonda. I nuclei del connettivo sono aumentati: qua e là si vede qualche cellula del connettivo in cariocinesi.

Un altro fatto da rilevarsi è rappresentato da certi accumuli di pigmento costituiti da granuli di grossezza diversa che danno la reazione del ferro. Di questi accumuli molti sono liberi, altri sono inglobati nel protoplasma delle cellule del connettivo che circonda la zona neoplastica.

I muscoli erettori dei peli sono fortemente ingrossati.

Caso II. — *C. C.*, d'anni 69, celibe, scrivano. San Casciano. Ammesso in Clinica il 10 maggio 1900.

Anamnesi: Padre morto a 80 anni di malattia sconosciuta al paziente, madre morta per metroperitonite. Il nostro infermo ha goduto sempre di buona salute fino all'età di 60 anni. A questa età fu ammesso nell'ospedale di Santa Maria Nuova in Firenze con diagnosi di idrocele e gli fu esportato il testicolo destro. Non è possibile raccogliere dal malato nè trovare negli archivi dell'ospedale nessun dato più preciso intorno alla malattia che ha condotto all'asportazione del testicolo. Nel 1898 il malato fu nuovamente inviato all'ospedale con diagnosi di cistite ed è stato operato di uretrotomia.

Nessun'altra malattia fino alla attuale che è incominciata tre anni fa. Le prime manifestazioni si presentarono sull'alluce e sull'indice del piede destro sotto forma di piccole chiazze di colore pavonazzo scuro, in corrispondenza delle quali il malato avvertiva qualche trafittura. Dopo essere rimasta localizzata in queste sedi per circa due mesi, la malattia incominciò ad estendersi alle altre parti del piede e poi alla gamba. Nello stesso tempo una chiazza simile a quella del piede destro compariva sul dorso della mano sinistra: più tardi poi (da un anno a questa parte) si sono presentate delle forme simili sul piede e sulla gamba sinistra e sulla mano destra.

Esame obbiettivo. — a) *Esame generale:* Soggetto di struttura scheletrica regolare; stato di nutrizione discreto, colorito delle muccose visibili roseo. Il malato si lamenta soltanto della difficoltà nel camminare determinata da pesantezza delle estremità inferiori le quali si

gonfiano notevolmente appena il paziente sta un poco in piedi. Temperatura normale.

Nulla di anormale da parte dell'*apparato respiratorio*; nulla al *cuore*; polso regolare; segni di arterio-sclerosi spiccati; nulla da parte degli *organi addominali*.

All'esame del *sistema nervoso* i soli fatti degni di nota sono un leggero grado di pervertimento della sensibilità termica in corrispondenza dei punti ammalati del dorso delle mani e dei piedi e una lieve esagerazione della sensibilità elettrica su tutte le chiazze ammalate. La mobilità è soltanto ostacolata meccanicamente dagli edemi; le reazioni elettriche, i riflessi, ecc., sono normali.

Nelle *orine* non esiste albumina nè zucchero. Reazione acida. Nel sedimento pochi globuli di pus e cellule degli strati superficiali dell'epitelio vescicale.

All'*esame del sangue* si hanno i seguenti risultati:

Emoglobina 65
Globuli rossi 4800000
Globuli bianchi 10500
Varietà di leucociti: polinucleati 68 %, linfociti 22 %, mononucleati gr. 2 %, eosinofili 5 %, forme di passaggio 3 %.

b) *Esame della cute.* — Le alterazioni cutanee sono localizzate esclusivamente agli arti. Nell'arto superiore sinistro esse sono rappresentate da neoformazioni di grandezza diversa di colorito rosso vinoso cupo, occupanti tutto lo spessore della cute sul cui piano sporgono notevolmente, di consistenza fibrosa, indolenti alla palpazione, spostabili colla cute sulle parti sottostanti. La più grande di queste neoformazioni che si trova in corrispondenza della articolazione radiocarpica, ha forma ovale con un diametro massimo di 8 cm. e minimo di 1 $^1/_2$; è leggermente depressa nel centro. Le altre forme che sono sparse sul dorso della mano ed alla radice delle dita sono più piccole: in una di queste forme che abbraccia la prima falange dell'anulare, è molto evidente la differenza tra la zona periferica di colorito più scuro e più rilevata e la zona centrale più chiara, depressa, quasi atrofica.

Sulla faccia palmare si nota soltanto una piccola chiazza di colorito cianotico leggermente infiltrata con qualche dilatazione venosa in corrispondenza dell'eminenza tenar. Nulla sull'avambraccio nè sul braccio.

Il dorso della mano destra è quasi tutto occupato da una chiazza di colorito rosso vinoso leggermente infiltrata nella quale spiccano dei punti più scuri che corrispondono certamente a vasi venosi dilatati.

Anche sul dorso delle dita la cute scarsissimamente infiltrata, ha la stessa colorazione rosso vinosa.

Nulla sulla faccia palmare: nulla all'avambraccio nè al braccio.

Al piede destro l'alterazione cutanea, che pure è di grado spiccato, non è circoscritta in nodosità ma è fusa in una grande chiazza che a modo

di una fascia passando posteriormente al disopra del calcagno, si spinge in avanti sulla faccia interna del piede, occupa tutta l'arcata plantare, risale sulla faccia esterna e quindi sui metatarsi e sul dorso delle dita. In corrispondenza di questa chiazza la cute ha un colorito rosso vinoso, tendente al bruno nella parte centrale, tendente invece al cianotico nella zona periferica. La superficie è liscia, un poco depressa nella parte centrale dove la pelle è indurita, quasi sclerotica, difficilmente spostabile sulle parti sottostanti.

La gamba è tutta aumentata di volume: la cute è lucente ed ha un colorito giallo speciale che ricorda quello della pelle di cappone grasso. Con una pressione abbastanza forte si riesce a lasciare in questa cute un'impronta che scompare molto lentamente: nello stesso tempo si avverte anche però che la consistenza della pelle è aumentata come nel cosidetto edema duro.

In mezzo alla cute così alterata, si vedono delle chiazze di colorito rosso cianotico disposte in modo da ricordare nell'insieme della loro distribuzione il decorso dei vasi venosi superficiali. In corrispondenza di queste chiazze si avverte alla palpazione un infiltramento di consistenza quasi fibrosa, occupante tutto lo spessore della cute, indolente alla palpazione. Sotto la rotula sopra una zona grande come uno scudo, a contorni irregolari, la superficie cutanea ha un aspetto verrucoso per la presenza di molte piccole rilevatezze ravvicinate le une alle altre, ricoperte da piccole squame di colore bianco sporco. Queste rilevatezze riposano sopra uno dei soliti infiltramenti d'apparenza nodulare o neoplastica.

Al disopra del ginocchio sulla faccia anteriore ed interna della coscia, si osservano delle macchie di colorito giallo verdastro, evidentemente di origine emorragica, in mezzo alle quali si vedono e, meglio ancora, si palpano dei piccoli nodulini di colorito rosso-cianotico, che rappresentano senza dubbio la prima fase della neoformazione cutanea. Nel rimanente della coscia nessuna alterazione.

Nell'arto inferiore sinistro si notano i fatti seguenti. La metà interna della pianta del piede è occupata da una chiazza continua larga poco più di due dita trasverse che si prolunga sulla faccia interna del piede e, per una specie di ponte, va a congiungersi con una chiazza simile sulla faccia dorsale. In corrispondenza di questa chiazza la cute è sede del solito infiltramento più accentuato nella parte periferica che è anche più intensamente colorata in rosso cupo. Gli stessi caratteri si ritrovano in una grande chiazza irregolare che si osserva al terzo inferiore della gamba.

Nessuna alterazione sulla coscia. Nulla sul tronco nè al capo. Nulla sulle mucose. Gangli linfatici accessibili normali.

Decorso. Cura. — Terminati gli esami generali e locali, il malato incomincia il 22 maggio la cura arsenicale con iniezioni ipodermiche di

arseniato di soda. Le prime iniezioni (di 1 milligr.) sono ben tollerate: appena però si aumenta la dose andando a 2 milligr. si hanno dei rialzi di temperatura fino a 39,6. Sospese le iniezioni arsenicali, la febbre scompare. Dopo qualche giorno di apiressia si riprende la cura incominciando colla dose di mezzo milligrammo, e salendo poi lentamente, si riesce a raggiungere senza inconvenienti i 2 milligrammi. Non è mai possibile però superare questa dose perchè a ogni tentativo si vede rialzarsi la temperatura (fino a 40,2).

Nonostante questa limitatissima tolleranza per l'arsenico, gli effetti della cura sono notevoli. Mentre il riposo a letto modificava i fenomeni legati alla stasi, nelle nodosità e nelle placche cutanee si accentuava la tendenza alla risoluzione centrale, i piccoli noduli incipienti non aumentavano di volume, non comparivano forme nuove.

Il malato esce volontariamente dall'ospedale il 21 di luglio proponendosi di continuare la cura a domicilio.

Alla sua uscita dall'ospedale le condizioni delle parti malate sono le seguenti:

Mano sinistra. — Le neoformazioni del dorso della mano sono notevolmente ridotte specialmente nella parte centrale che è depressa ed ha un colorito tendente al bruno. Anche la zona periferica è meno rilevata sul piano della cute ed ha una tinta meno cupa. Al tatto è evidente la diminuzione dell'infiltramento.

Mano destra. — La grande chiazza del dorso della mano è alquanto impallidita.

Arto inferiore destro. — Nella grande chiazza d'aspetto sclerotico del piede, l'orlo periferico è meno rilevato ed ha un colorito meno cupo di quello che non avesse innanzi la cura. Le chiazze della gamba hanno un colore bruno nel quale spiccano qua e là dei punti cianotici. L'edema generale della cute della gamba è diminuito, ma non completamente scomparso.

Sotto il ginocchio la grande chiazza irregolare a superficie verrucosa si è molto appianata ed ha preso un colorito bruno nel quale spiccano alcuni punti staccati di colore rosso cupo. Al tatto si sente che la superficie è più liscia e l'infiltramento molto diminuito.

Al disopra del ginocchio i noduli incipienti non sono aumentati di volume.

Arto inferiore sinistro. — Anche qui l'infiltramento nelle chiazze del piede e della gamba è diminuito.

* * *

Il malato ritorna all'ospedale il giorno 10 agosto 1900.

Nel periodo di tempo che ha passato a casa non ha avuto disturbi da parte della affezione cutanea, ma ha avuto un notevole peggiora-

mento nelle condizioni della vescica, peggioramento che lo ha indotto a ritornare all'ospedale.

Al suo ingresso all'ospedale il malato presenta sulla faccia interna dell'indice della mano destra in corrispondenza di una delle vecchie neoformazioni una vegetazione carnosa che gli viene subito esportata senza che io possa vederla, e non è conservata.

Quantunque non abbia continuata la cura arsenicale non si trova un notevole peggioramento nelle condizioni della cute.

Nel terzo inferiore della coscia destra in mezzo alle solite chiazze emorragiche c omparso qualche piccolo nodulino nuovo, ma nelle altre parti del corpo non solo non sono comparse forme nuove ma è continuata la risoluzione delle forme antiche.

Nei punti dove sono stati asportati dei pezzetti di pelle per l'esame istologico si è avuta dappertutto la riparazione per prima intenzione tranne che alpiede destro, dove per lo stato sclerotico della cute la sutura non ha tenuto ed è rimasta una perdita di sostanza che si è riparata molto lentamente per seconda.

Intorno a qualcuna delle cicatrici lasciate dalle esportazioni si vedono dei piccoli nodulini nuovi.

In vista delle peggiorate condizioni della vescica (tenesmo, orina torbida con numerosi globuli di pus e cellule vescicali) si prescrive all'ammalato 1 gr. di urotropina per una diecina di giorni: l'orina si rischiara, i disturbi scompaiono. Si riprende allora la cura arsenicale somministrando una soluzione di arseniato di soda per bocca (arseniato di soda ctg. 10, acqua gr. 300, da 1 a 2 cucchiai al giorno) perchè il malato non ha intenzione di rimanere nell'ospedale.

Esce infatti il 29 settembre e continua per un poco di tempo la cura arsenicale a domicilio, poi abbandona ogni cura. Io rivedo il malato di quando in quando e noto che nonostante la sospensione della cura arsenicale la risoluzione delle neoformazioni cutanee continua. Quando lo vedo l'ultima volta (marzo 1904) trovo che tutte le neoformazioni sono risolute lasciando delle macchie fortemente pigmentate.

Esami istologici.

I° pezzo. — (*Pezzetto di cute al terzo inferiore della coscia destra corrispondente ad una macchia di colorito giallo-verdastro in mezzo alla quale si trovano alcuni noduli incipienti*).

Epidermide: integra su tutta la superficie, sottile, con zaffi interpapillari poco pronunciati: non presenta alterazioni degne di nota.

Nel *derma* gli spazi linfatici sono dilatati, le fibre connettivali si presentano tumide, d'aspetto omogeneo. In preparati colorati con soluzione di fucsina acida addizionata di acido cloridrico e successivamente con soluzione acquosa e alcoolica di acido picrico si vede che in alcuni punti in vicinanza delle zone neoplastiche di cui parleremo tra poco, le fibre conservano la colorazione rossa. Nei vasi oltre ad una dilatazione evidente delle vene e dei capillari si notano delle alterazioni delle pareti vasali molto più accentuate nelle arterie, ma rilevabili anche in qualche ramo venoso. Si tratta di un ispessimento delle pareti vasali, ispessimento che interessa la media e l'intima e che porta un notevole restringimento del lume di alcune arterie.

Oltre a questi fatti diffusi richiamano l'attenzione altri fatti circoscritti in speciali zone. Esaminando a piccolo ingrandimento i miei preparati si vedono infatti qua e là delle isole di tessuto che a guisa di grossi zaffi si spingono dalla parte profonda del derma (a livello della rete vasale profonda) verso gli strati superficiali. Spiccano in queste isole anzitutto dei grossi grappoli di vasi neoformati le cui cavità sono ripiene di globuli rossi e tappezzate da cellule endoteliali turgide che fanno notevole sporgenza nel lume vasale. Gli spazi che stanno tra l'una e l'altra di queste cavità sono occupati in parte da fasci connettivali del derma, in parte da elementi cellulari di forma allungata, a protoplasma chiaro, a nucleo ovale, elementi che hanno nell'aspetto loro una grandissima rassomiglianza colle cellule endoteliali. La proporzione tra elementi cellulari e vasi è diversa nei diversi punti della neoformazione. Noi vediamo infatti delle piccole isole costituite quasi esclusivamente da grappoli di vasi e ne vediamo altre invece in cui gli elementi cellulari formano una solida impalcatura intorno alle cavità vasali le quali restano ristrette e sono separate le une dalle altre da veri fasci di cellule. In questi fasci gli elementi cellulari prendono una forma sempre più allungata. Tanto in queste cellule come nelle cellule endoteliali che tappezzano le pareti vasali si trovano numerosi nuclei in cariocinesi.

Un ultimo fatto da osservare relativamente a queste zone di neoformazione è che alcune di esse circondano più o meno largamente un'arteria a pareti ispessite. In alcuni punti la neoformazione costituisce intorno al vaso alterato una specie di manicotto che è separato dalla avventizia vasale soltanto da un sottile anello fibroso.

Oltre a queste isole di neoformazione, si osservano qua e là nei miei preparati degli accumuli di cellule piccole rotonde che fanno a prima vista l'impressione di un infiltramento flogistico. Di questi accumuli alcuni si trovano in vicinanza alle isole di neoformazione che in qualche punto si vedono perfino invase nel loro spessore da questo infiltramento parvicellulare. È da notare però che non in tutti i nuclei di neoformazione questo fatto si verifica perchè vi sono delle zone neoplastiche intorno alle quali non esiste nessun accumulo di cellule rotonde. Questi accumuli si possono trovare del resto anche in altri punti della sezione e specialmente intorno ai vasi della rete superficiale. Ho detto che questi accumuli fanno a prima vista l'impressione di un infiltramento infiammatorio.

Io devo però rilevare che gli elementi che li costituiscono sono tutti mononucleati. Avrò occasione di ritornare in occasione di altri reperti sul significato di questa infiltrazione.

Nei preparati colorati col metodo di *Unna* non vedo plasmazellen nè nelle zone neoplastiche nè nell'infiltramento parvicellulare.

Nelle isole di neoformazione e nel connettivo circostante si vedono degli accumuli di pigmento in granuli di grossezza diversa, liberi o inglobati nelle cellule del connettivo.

Le fibre elastiche si arrestano alla periferia delle isole di neoformazione. In qualche fascetto nervoso la fissazione coll'acido osmico mostra un'alterazione consistente nell'atrofia di alcune fibre o per lo meno nella mancata colorabilità della loro guaina mielinica.

II° pezzo. — (*Parte di una grande chiazza infiltrata di consistenza fibrosa, depressa nella parte centrale. L'esportazione è fatta in modo da comprendere una porzione della zona periferica ed una porzione della centrale*).

L'epidermide è sottile, ha zaffi interpapillari poco accentuati, ma non presenta altre alterazioni degne di nota.

Le alterazioni del derma differiscono un poco a seconda che si esaminano le sezioni corrispondenti alla parte centrale od alla parte periferica della neoformazione. In queste ultime si trova al disotto dell'epidermide una zona corrispondente allo strato papillare e sotto-papillare, nella quale si nota soltanto un infiltramento di cellule piccole rotonde mononucleate ed un aumento di nuclei del connettivo. L'infiltramento in alcuni punti è raccolto in grossi accumuli, in altri è diffuso. Procedendo verso la profondità si vede che lo spessore del derma è in gran parte occupato da un tessuto costituito da cellule allungate a nucleo ovale fittamente addossate le une alle altre in certi punti in modo da costituire dei fasci, separate in altri punti da cavità e da canali ripieni di globuli rossi. Anche in mezzo a questi elementi si trovano qua e là, riunite in piccoli accumuli o isolate, delle cellule piccole rotonde con nucleo fortemente colorabile occupante quasi tutto il corpo cellulare: queste cellule piccole mononucleate si trovano poi numerosissime fuori delle isole di tessuto neoplastico in modo che si può dire che infiltrano tutti gli spazi lasciati liberi dalla neoplasia.

Le fibre elastiche sono abbastanza ben conservate soltanto nello strato papillare; nella parte media e profonda del derma esse sono ridotte a piccoli rami spezzettati sparsi qua e là, separati da grandi isole nelle quali non si vede tessuto elastico.

Passando ora a esaminare le sezioni che corrispondono alla parte centrale della chiazza, salta subito all'occhio una differenza di reperto. Le isole neoplastiche sono molto meno evidenti: soltanto percorrendo il preparato con un forte ingrandimento si trovano qua e là delle zone in cui si può riconoscere la struttura a cellule allungate e a numerose cavità vasali della neoplasia. Le cavità vasali però sono ristrette: le cellule fusate non formano più dei ricchi fasci. Nello stesso tempo il tessuto è fortemente infiltrato dalle cellule piccole rotonde mononucleate ed è evidente che avviene in tutto lo

spessore del derma una abbondante proliferazione connettivale. Per questo fatto, per l'essere le piccole cellule che infiltrano il tessuto tutte mononucleate si è tratti a pensare che si debba dare a questo infiltramento il significato di una infiltrazione fibroblastica. Su questo punto ritorneremo però a proposito di altri reperti.

Nei preparati col metodo di *Unna* non vedo Plasmazellen: vedo invece parecchie mastzellen tanto in mezzo alle isole di infiltramento come nel connettivo circostante.

Tanto nei pezzetti fissati in acido osmico come in quelli trattati coi metodi comuni, vedo alcuni fascetti nervosi distintamente alterati per atrofia di alcune delle loro fibre.

Le ghiandole ed i follicoli piliferi compresi nella zona ammalata, appaiono alquanto ridotti di volume, come assottigliati, i fascetti muscolari lisci degli *erectores pilorum* sono notevolmente ingrossati.

III° pezzo. — (*Pezzo di cute del dorso della mano sinistra che comprende due tumoretti in via di risoluzione*).

L'unico fatto che merita di essere rilevato in questi preparati è la continuazione e l'accentuazione maggiore del processo già studiato sul pezzo precedente.

Le zone in cui si conserva ancora la struttura della antica neoplasia sono ridotte a piccole isole difficilmente riconoscibili in mezzo al ricchissimo infiltramento a piccole cellule rotonde mononucleate ed alla neoformazione connettivale che risulta evidentissima nei preparati colorati col *Van Gieson* e col *Hansen*.

Le ghiandole e i follicoli piliferi sono alquanto ridotti di volume, ma sempre ben conservati.

Le fibre elastiche sembrano a prima vista più abbondanti in questi preparati che nel pezzo precedente: osservando attentamente si riconosce però che la presenza di aree più piccole prive di fibre elastiche dipende dalla riduzione subìta dalla cute *in toto* per la scomparsa delle isole di neoformazione e per la sostituzione di un connettivo compatto.

IV° pezzo. — (*Cute sclerotica della faccia interna del piede destro*).

Non rimangono nelle sezioni di questo pezzo di cute che poche isole di infiltrazione fibroblastica. Del resto tutto lo spessore della sezione è occupato da un tessuto connettivo compatto.

In mezzo a questo tessuto non mancano completamente le fibre elastiche: esse però sono poco numerose, grosse, quasi rigide, frequentemente spezzettate: esse rappresentano certamente, almeno per la massima parte, le vecchie fibre del derma in mezzo al quale la neoplasia si era sviluppata in tanti focolai staccati, includendo tra l'uno e l'altro dei tratti di connettivo normale. Dico per la massima parte perchè non voglio escludere *a priori* la possibilità di una neoformazione di tessuto elastico nelle zone sclerotiche, come è stata dimostrata per esempio nelle cirrosi di alcuni organi interni. Devo dire però che per conto mio non ho potuto sospendere questa formazione di nuove fibre elastiche e che le fibre che si vedono nei miei preparati, non hanno quei caratteri di sottigliezza, di flessuosità, ecc., che *Fenzi* (1) per esempio ha notato nelle fibre giovani delle cirrosi epatiche e spleniche.

V° pezzo. — Allo scopo di vedere se nella cute apparentemente sana in vicinanza delle neoformazioni, esistessero delle alterazioni dei fascetti nervosi, ho asportato al dorso della mano sinistra un tratto di cute che era compreso tra due neoformazioni piatte. Ho fissato in acido osmico: nelle sezioni non ho potuto constatare nessuna alterazione dei fini ramuscoli nervosi.

Caso III. — D. V. S. d'anni 72, coniugato, fanalaio. Livorno (2).

Anamnesi. Il padre è morto in tarda età per emorragia cerebrale; la madre per vizio cardiaco. Fratelli e sorelle vivi e sani. Il nostro infermo ha avuto il tifo a 21 anno: non ha avuto malattie veneree. La malattia attuale data da 2 anni: incominciò agli arti superiori con delle chiazze di colorito rosso cupo, alquanto rilevate sul piano della cute circostante, dure, indolenti.

---

(1) FENZI, *Ricerche sul modo di comportarsi delle fibre elastiche nelle cirrosi renali ed epatiche.* (Lo Sperimentale, Anno 58, fasc. III).

(2) Rendo vive grazie all'egregio Dott. *G. B. Del Chiappa* che gentilmente mi ha concesso di studiare questo malato degente nel turno per le malattie sifilitiche e della pelle nell'Ospedale di Livorno, da lui diretto.

Ammesso nell'ospedale il 1° gennaio 1901 il malato è stato subito sottoposto alla cura arsenicale durante la quale parecchi tumoretti si sono ridotti notevolmente di volume.

Però quando io vedo l'ammalato (17 febbraio) egli presenta ancora, come risulta dall'esame obbiettivo, accanto a forme che sembrano in via di risoluzione, molti tumoretti ben conservati ed anche parecchie forme recenti.

Esame obiettivo. — All'esame generale l'unico fatto interessante è rappresentato da una spiccata arteriosclerosi diffusa. La temperatura del corpo è normale: il malato non si lagna di nessun disturbo speciale. Nell'orina non esiste albumina nè zucchero.

Nessun sintomo a carico del sistema nervoso centrale nè periferico: la sensibilità tattile e dolorifica è conservata anche sulle chiazze ammalate.

All'esame della cute si notano i fatti seguenti: sulle dita e sul dorso della mano destra si osservano numerose rilevatezze di colorito rosso vinoso tendente al cianotico che ricordano a prima vista certe efflorescenze dell'eritema polimorfo; al tatto si sente però che a queste rilevatezze corrisponde un infiltramento duro fibroso, indolente alla palpazione, che occupa tutto lo spessore della cute insieme alla quale si sposta sui tessuti sottostanti. Per questi caratteri la diagnosi morfologica oscilla subito tra quella di un nodulo o di un gruppo di noduli cutanei confluenti e quella di una neoformazione.

La grandezza di queste speciali formazioni cutanee varia da quella di un centesimo a quella di un soldo: le forme più grandi presentano quasi tutte una depressione centrale che si avverte bene percorrendo col dito la superficie libera del tumore. Questa parte centrale depressa che suol avere un colorito meno cupo della zona periferica e quindi più simile a quello della cute normale, è per lo più soda resistente come la parte periferica della neoformazione: nel centro di alcune chiazze però il dito avverte una flaccidezza simile a quella che si avvertirebbe se al disotto dell'epidermide esistesse una piccola cavità.

Nessuna alterazione nel palmo della mano. Al polso alcuni piccoli tumoretti con caratteri identici a quelli della mano. Nulla all'avambraccio, nè al braccio.

Le dita della mano sinistra hanno una forma bernoccoluta per la presenza di numerose neoformazioni in tutto simili a quelle della mano destra.

Sul margine esterno della mano si osserva invece una chiazza leggermente rilevata della grandezza di un dieci centesimi, a superficie irregolare, coperta nel centro da una crosta giallastra molto secca e aderente. A quanto mi riferisce gentilmente il dott. *Del Chiappa*, all'ingresso del malato nell'ospedale si vedeva in questo punto un grosso rilievo d'aspetto verrucoso, una specie di grosso fragolone carnoso da cui gemeva un liquido siero sanguinolento. Sotto la cura arsenicale,

senza intervento chirurgico questa vegetazione si è ridotta notevolmente.

Sul malleolo esterno di sinistra si vede un tumoretto di forma allungata, col solito colorito rosso vinoso e coi soliti caratteri di consistenza, mobilità ecc. Sulla gamba con una disposizione che rammenta distintamente quella dei vasi venosi superficiali si vedono qua e là dei piccoli tumoretti e delle macchie emorragiche di età e di colorito diversi in mezzo alla maggior parte delle quali si avvertono, scorrendo col dito, dei piccoli nodulini che rappresentano evidentemente tante neoformazioni incipienti. Una forma della grandezza di 5 centesimi in corrispondenza del ginocchio ha contorni irregolari come se risultasse dalla riunione di parecchi tumoretti cutanei. Sull'arto inferiore destro si ripetono press' a poco gli stessi fatti descritti a sinistra. È da notare soltanto che qui è interessata anche la pianta del piede.

All'infuori degli arti l'alterazione cutanea non colpisce che il padiglione dell'orecchio destro dove si osservano nella porzione superiore quattro rilevatezze riunite in un gruppo di colorito cianotico, di consistenza fibrosa, indolenti alla palpazione. Nulla sulle mucose. Nessuno interessamento dei gangli linfatici accessibili.

Sono stati esportati per l'esame istologico due pezzetti : un nodulino incipiente in mezzo ad una macchia verdastra alla coscia destra e un nodetto adulto del polso sinistro.

Esami istologici.

1°. *Forma iniziale.* — L' *epidermide* non presenta nessuna alterazione degna di nota : anche i follicoli piliferi e le ghiandole sono normali.

Nel *derma* richiama subito l'attenzione lo stato dei vasi. Le pareti delle arterie sono notevolmente ispessite a carico specialmente dell'intima : il lume vasale è ristretto. Molto meno accentuate sono le alterazioni delle pareti delle vene, le quali sono invece dilatate, ripiene di sangue. I capillari sono pure dilatati.

Intorno ai vasi della rete superficiale, si nota qualche piccolo accumulo di cellule rotonde piccole, mononucleate.

Nella parte profonda del derma tra le fibre connettivali, oltre ad alcuni globuli rossi ben conservati delle zolle di pigmento giallastro a granuli di grossezza diversa. Dei pic-

coli accumuli di pigmento si trovano anche inglobati nel protoplasma delle cellule connettivali. Proprio al limite tra il derma ed il connettivo cellulare sottocutaneo, anzi in parte nello spessore di questo, si osserva finalmente un' isola di tessuto costituita da cellule allungate a nucleo ovale delle quali alcune disposte in serie parallele, limitano dei piccoli canali ripieni di globuli rossi. In alcune sezioni in questa isola di neoformazione, si vedono numerose zolle di pigmento. Di più nelle sezioni che, per quanto non abbia sezionato rigorosamente in serie, posso ritenere corrispondano alla parte più periferica del piccolo nodo neoformato, trovo delle cellule piccole rotonde a nucleo unico, fortemente colorabile, che occupa quasi tutto il corpo cellulare.

2°. *Tumoretto adulto* della grossezza di un pisello, asportato in totalità al polso sinistro, insieme con un pezzetto di cute circostante.

A piccolo ingrandimento si vede che la massa neoplastica occupa quasi tutto lo spessore del derma ed è ricoperta da epidermide integra. Il limite tra la neoplasia e il tessuto cutaneo normale, che a piccolo ingrandimento sembra molto netto, appare molto meno distinto quando si osserva il preparato a forte ingrandimento. Allora si vede infatti che venendo dalla cute sana verso il tumore, si incontra prima di tutto una zona costituita da cavità piuttosto grandi ripiene di globuli rossi, tappezzate da cellule endoteliali. All' infuori del rivestimento endoteliale, queste cavità non sono limitate che dalle fibre connettivali del derma, tra le quali si insinuano con una disposizione a grappolo. Andando nella parte centrale del tumore si vede che ivi pure esistono numerose cavità vasali, tanto che il tessuto ha in certi punti un aspetto bucherellato come di un cribro, ma le cavità sono molto più piccole, circondate, quasi soffocate dalla circostante vegetazione cellulare. Questa vegetazione è costituita da cellule di forma allungata, a protoplasma chiaro, a nucleo rotondo o ovale, che non si distinguono per l' aspetto loro dalle turgide cellule endoteliali che tappezzano le cavità dei vasi. In alcuni punti queste cellule sono così stipate, da costituire addirit-

tura dei fasci di tessuto compatto: tanto in questi elementi come negli endoteli vasali sono numerose le cariocinesi.

Le fibre elastiche si arrestano alla periferia della massa neoformata; se ne vedono soltanto alcune ridotte a brevi frammenti in mezzo ad alcuni fasci connettivali che sono rimasti inglobati nella massa del tumore quando questo è venuto a costituirsi probabilmente per la confluenza di diversi focolai neoplasici.

Alla periferia della massa neoformata e specialmente sulla linea che costituisce il limite inferiore della massa stessa all' altezza della rete vasale profonda, si vedono alcuni accumuli di elementi piccoli, a nucleo fortemente colorabile che occupa quasi tutto il corpo della cellula. La maggior parte di questi elementi sono rotondi, alcuni però sono poligonali: tutti sono mononucleati. Vicino ad essi, specialmente nella parte periferica dell' accumulo pervicellulare si vedono delle tipiche cellule epitelioidi o fibroblasti. Per questo io considero questi accumuli di cellule come focolai di infiltrazione fibroblastica.

Un altro fatto degno di nota è rappresentato dal pigmento la cui distribuzione si studia bene nei preparati allestiti col metodo di *Perls* dove la reazione del ferro è evidente. Il pigmento è distribuito in zolle ed in accumuli di grandezza diversa alla periferia del tumore in vicinanza delle grandi cavità vasali che abbiamo descritto. Gli accumuli di pigmento sono liberi o inglobati nel protoplasma delle cellule connettivali tra cui le dette cavità si insinuano: nell'interno del tumore si trovano qua e là pochi granulini di pigmento: di nessuno di questi piccoli accumuli posso dire con sicurezza che sia contenuto nel protoplasma di una cellula della neoplasia.

Caso IV. — *Z. A.*, di anni 50, celibe, cuoco. Firenze. Ammesso nell'Ospedale di Orbatello il 1° agosto 1901.

Anamnesi. — Padre morto improvvisamente a 76 anni. Madre vivente in età di 80 anni. Quattro fratelli vivi e sani; quattro morti in tenera età per malattie non note al paziente. Questi non ha avuto altre malattie che una polmonite franca (sei anni fa) e una blenorragia. Non ha avuto sifilide. È fumatore e bevitore.

Della malattia attuale si è accorto due anni fa sul principio dell'estate del 1899. Egli notava allora sulla faccia flessoria del polso destro una rilevatezza di colorito rosso vinoso. Forme simili si presentarono in seguito alla mano destra, poi alla sinistra, a tutti e due gli avambracci, alle braccia, ai piedi, alle gambe, alle coscie, e, in questi ultimi tempi, anche alle palpebre.

Come fenomeni soggettivi il malato non ha avvertito finora altro che un leggero prurito specialmente al palmo sinistro e al pollice destro e un po' di dolore alla pressione forte sulle parti malate.

Esame obbiettivo. — Individuo di costituzione robusta, in stato di nutrizione buono: non si lamenta di nessun disturbo generale. All'esame degli organi interni si trova un discreto enfisema polmonare con catarro bronchiale cronico. Toni cardiaci puri: polso regolare. Segni di arteriosclerosi. Nulla da parte degli organi addominali: l'orina non contiene albumina, nè zucchero, nè indacano.

L'esame del sistema nervoso non mette in evidenza nessun fatto importante: le sensibilità sono normali, la motilità integra, normali i riflessi e le reazioni elettriche.

L'*alterazione cutanea* è rappresentata principalmente dal solito elemento simile ad un nodulo, isolato o riunito in gruppi confluenti a formare delle specie di placche cutaneo di colorito rosso-vinoso o addirittura cianotico, di grandezza diversa, da un granellino di miglio ad una moneta di 10 centesimi, di consistenza fibrosa, indolente o quasi alla palpazione. I nodulini piccoli incipienti sono in qualche punto circondati della solita macchia emorragica. Oltre a queste forme però che sono le più comuni nella malattia di cui ci occupiamo, il nostro malato presenta degli elementi aventi caratteri un poco diversi. Si tratta di piccoli tumoretti più prominenti sul piano della cute che sviluppati nello spessore di questa, a forma emisferica o addirittura quasi sferica per la presenza di un breve peduncolo, a superficie perfettamente liscia, di colorito rosso vinoso o addirittura bluastro alcuni, di colore rosso più chiaro altri. La consistenza è leggermente elastica nei tumori più vascolarizzati che sono anche leggermente riducibili colla compressione, è fibrosa in quelli di colorito più chiaro. Di questi tumoretti alcuni sorgono isolati sopra la cute apparentemente sana, altri invece sorgono sulla superficie di una di quelle neoformazioni a tipo più piano e diffuso che abbiamo descritto più sopra. Dice il malato che, credendo che questi tumoretti fossero dei porri, ha provato a scalzarli ed ha visto uscirne molto sangue. Alle neoformazioni si associa finalmente in alcune sedi un edema cutaneo molto spiccato.

Le sedi di maggiore intensità delle alterazioni cutanee sono gli arti. Nell'arto superiore destro la mano è tutta fortemente gonfia come se fosse calzata da un guanto imbottito: la cute, specialmente sulla faccia dorsale, ha un colorito roseo vinoso e riceve una impronta profonda alla pressione del dito. La temperatura locale è aumentata.

Sulle faccie dorsali e laterali delle dita, si vedono parecchi di quei piccoli tumoretti lisci rotondi ben estrinsecati sul piano della cute che abbiamo descritto più sopra. Sull'eminenza tenar, sul polso, sull'avambraccio invece si vedono numerose forme a tipo più diffuso, meno rilevate, costituenti degli ispessimenti duri, fibrosi che interessano tutto lo spessore della cute, colla quale si muovono sulle parti sottostanti. Sul braccio parecchi noduli piccoli staccati, di colore rosso piuttosto vivo.

Nell'arto superiore sinistro si ripetono quasi con perfetta simmetria le alterazioni del destro. Esiste solo un maggiore interessamento del palmo della mano. Sul dorso, disposte simmetricamente nelle due metà e con una distribuzione che ricorda il decorso dei nervi intercostali, parecchie neoformazioni a tipo piatto, diffuso. Le stesse forme alla cintura e sulle natiche. La faccia anteriore del tronco è quasi completamente libera: si vedono solo 2 piccoli noduli incipienti sul ventre.

Agli arti inferiori vene varicose e notevole edema delle gambe e dei piedi. Queste presentano un arrossamento roseo vinoso che scompare sotto la pressione in corrispondenza delle dita e delle chiazze infiltrate dure, di colorito cianotico, irregolarmente disposte tanto alla regione plantare come alla dorsale.

Gli stessi infiltramenti lungo le gambe dove paiono seguire nella loro distribuzione il decorso delle vene superficiali. Parecchi nodulini piccoli sulle palpebre dei due occhi.

Decorso. Terapia. — Nonostante la cura arsenicale che viene subito iniziata ma che viene però mantenuta a dosi piuttosto leggere (da 1 a 4 milligr. di arseniato di soda) il malato nel primo mese e mezzo di degenza nell'ospedale peggiora notevolmente: compaiono numerose forme cutanee nuove non solo, ma l'infermo che non aveva avuto finora nessun grave disturbo dalla sua malattia, incomincia ad avvertire dei dolori vivi ai piedi. Questi dolori si presentano ad accessi: essi obbligano l'ammalato al letto perchè un accesso doloroso si presenta quasi sempre quando il malato sta anche per poco in piedi. Il malato descrive il suo dolore come un senso di forte tensione associato a punture ed a formicolio delle estremità. Qualche cosa di simile, ma di grado molto meno accentuato, l'infermo avverte qualche volta anche alle mani.

Verso la metà di settembre si aumenta la dose dell'arsenico salendo a 6 e poi a 8 milligrammi. Dopo pochi giorni incominciano a verificarsi i primi segni di un rapido miglioramento: i dolori diminuiscono e poi scompaiono completamente; nelle grandi neoformazioni cutanee è evidente la risoluzione.

Questa si inizia per lo più nella parte centrale della neoformazione, qualche volta però tutta la chiazza infiltrata è contemporaneamente interessata. Si vede allora che essa incomincia ad abbassarsi e a modificare il suo colore che da rosso vinoso incomincia a prendere una *nuance* bruniccia come se del sudicio fosse accumulato alla superficie della cute.

Alla palpazione si sente in questo momento che lo spessore della cute è ancora notevolmente aumentato per un infiltramento duro, quasi sclerotico. Lo spessore diminuisce a poco a poco e nello stesso tempo il colore rosso cede sempre più al bruno. A un certo punto abbiamo una macchia in una cute poco più spessa e più fibrosa del normale. In seguito anche la pigmentazione scompare, la durezza si riduce ancora e resta una chiazza leggermente depressa con delle venature cicatriziali bianche, atrofiche.

Alla metà di ottobre la risoluzione è molto avanzata: alcuni tumori sono ridotti a macchie brune con un leggerissimo infiltramento. Anche nei tumoretti rotondi, lisci più rilevati è evidente un processo di riduzione.

Il malato esce dall'ospedale il 31 dicembre, essendo completamente libero dai disturbi soggettivi e presentando molte forme risolute o in via di risoluzione. Persistono però sempre anche delle forme rigogliose, non solo ma si presentano di quando in quando dei piccoli noduli nuovi. Ciò non ostante, essendosi avuto qualche disturbo intestinale, si sospende per qualche tempo la cura arsenicale.

Questa viene ripresa ai primi di gennaio 1902 e continuata fino alla metà di febbraio.

Ai primi di marzo essendo apparse parecchie forme nuove sul tronco e sugli arti, si prova a sostituire alle iniezioni di arseniato di soda quelle di cacodilato di soda.

30 maggio 1902. — Tolta qualche breve interruzione per l'insorgenza di qualche disturbo intestinale, si è continuata la cura col cacodilato di soda andando da 5 a 15 ctgr. per giorno. In complesso la forma cutanea è un po' peggiorata: vi sono parecchie neoformazioni nuove; le vecchie sono stazionarie. L'ammalato non ha veri dolori ma avverte un po' di formicolio e di tensione alla pianta ed alle dita dei piedi quando è stato in piedi un po' di tempo.

Si diminuisce la dose del cacodilato e poi si sospende, e non potendo il malato venire tutti i giorni alla clinica, si prescrive l'arseniato di soda per bocca (ctgr. 10 su 300 da 1 a 4 cucchiaiate al giorno).

15 settembre 1902. — Da due mesi prende l'arsenico per bocca. È a 4 cucchiai. Sta discretamente. La risoluzione nelle forme vecchie ha ripreso: poche forme nuove al collo e sulle palpebre. Si diminuisce la dose dell'arsenico.

30 ottobre 1902. — Parecchi piccoli nodulini nuovi in mezzo alle solite macchie emorragiche. Si sospende l'arsenico per bocca; si lascia un po' di riposo e poi si riprendono le iniezioni di arseniato.

Dal dicembre 1902 all'aprile del 1904 il malato non ha più sospeso, se non per un breve periodo nel mese di agosto, le iniezioni arsenicali che sono state portate fino alla dose di 30 milligr. per giorno. Sotto questa cura così prolungata ed intensa ho visto compiersi la risoluzione di parecchie grandi neoformazioni agli arti inferiori e superiori, ho

visto diminuire molto lo stato edematoso, delle mani e dei piedi, ed ho visto anche scomparire parecchi di quei tumoretti rotondi, rilevati lisci, ben estrinsecati, di cui abbiamo ripetutamente parlato.

A proposito di questi tumoretti dirò che qualche volta essi sono stati addirittura esportati, provocando una discreta emorragia, dall'ammalato che li credeva porri; altre volte invece li ho visti spontaneamente modificare il loro colorito rosso vinoso o bluastro, prendere una tinta quasi grigiastra e contemporaneamente farsi come raggrinzati, più duri e più piccoli. Riducendosi a poco a poco di volume poi alcuni di questi tumoretti venivano a scomparire completamente, quasi riassorbiti dalla cute sulla quale sorgevano.

Mentre però era evidente e attivo il processo di risoluzione dei tumori che avevano raggiunto un certo sviluppo, continuavano sempre a comparire benchè in numero limitato dei tumoretti nuovi.

Dopo aver diminuito gradatamente la dose dell'arsenico, alla fine d'aprile si è sospesa la cura. Dopo la sospensione non si è avuto per qualche tempo nessun peggioramento; in queste ultime settimane (metà di giugno-metà di luglio) invece si è avuta una eruzione piuttosto abbondante rappresentata specialmente da piccoli tumoretti rilevati, rotondi, lisci. Di questi tumoretti alcuni riuniti in piccoli gruppi, sono comparsi sulla cicatrice lasciata da una neoplasia a tipo diffuso che si era risoluta. Nei punti dove sono stati esportati i pezzetti di cute a scopo di esame, si è avuto in qualcuno la comparsa di qualche nodulino all'intorno della cicatrice. In altri invece non ho notata finora nessuna ripetizione del processo.

Il malato è notevolmente peggiorato in questi ultimi tempi dell'enfisema polmonare e del catarro bronchiale cronico.

Esami istologici.

I° pezzo. — (*Pezzo di cute comprendente due nodulini piccoli, ma già bene individualizzati, non circondati da macchia emorragica, esportato alla regione lombare sinistra*).

Le alterazioni sono fondamentalmente le stesse che sono state descritte per le forme incipienti dei casi 2° e 3°. L'epidermide è integra: le ghiandole e i follicoli ben conservati, i muscoli elevatori dei peli ipertrofici. Da parte dei vasi alterazioni delle tuniche specialmente nelle arterie: vero processo di endo-arterite obliterante in qualche tronco arterioso. Dilatazione delle vene e dei capillari: stato edematoso del connettivo. Nella parte profonda e media del derma piccole

isole con neoformazione di vasi e di cellule allungate a nucleo ovale, riunite in piccoli fasci all'intorno delle cavità vasali. È notevole il fatto che in questo pezzo è già molto accentuato l'infiltramento a cellule piccole rotonde mononucleate tanto intorno alle piccole isole di neoformazione come in accumuli indipendenti da queste. In qualche piccolo fascetto nervoso sezionato trasversalmente noto la mancata colorabilità del cilinder-axis di qualche fibra.

II° pezzo. — (*Pezzo di cute del braccio destro in corrispondenza di una macchia emorragica nella quale si palpa un piccolissimo nodetto*).

Le alterazioni sono identiche a quelle descritte nel I° pezzo: è solo da notare che l'infiltramento a piccole cellule rotonde è qui molto minore. Mentre poi nel primo pezzo si trovano soltanto pochi accumuli di pigmento, qui esistono grosse zolle di pigmento all'intorno delle isole di nuova formazione.

III° pezzo. — (*Porzione di una placca adulta asportata alla regione lombare sinistra*).

L'epidermide è integra e non presenta nessuna alterazione speciale: i follicoli e i dotti delle ghiandole sudorifere appaiono un po' assottigliati. Conservano però i loro elementi integri.

Nel derma si vede, osservando con un piccolo ingrandimento, che dei grossi fasci di connettivo limitano delle isole occupate in parte da elementi piccoli rotondi in parte da un tessuto in cui spiccano delle cavità ripiene di globuli rossi. Qua e là poi interrompono questa struttura, oltre ai dotti e ai gomitoli ghiandolari, dei grossi fasci di fibre muscolari lisce che non sono altro che i muscoli erettori dei peli enormemente ingrossati.

Osservando a forte ingrandimento si vede che gli elementi piccoli che occupano in parte le isole limitate dai grossi fasci connettivali sono cellule rotonde mononucleate con nucleo relativamente grande, fortemente colorabile. Si è quindi subito portati a collegare questo fatto collo sviluppo dei grossi fasci connettivali già notati e a dubitare che si tratti di

un infiltramento fibroblastico. Oltre a questi elementi si trovano però qua e là delle piccole isole di tessuto costituito da cavità ripiene di globuli rossi circondati da un endotelio regolare e da cellule di forma allungata a nucleo ovale, cellule che non si differenziano se non per la loro posizione dalle cellule endoteliali. Devo però notare che non è sempre facile distinguere queste cellule da altri elementi a cui deve essere dato un significato diverso, che si trovano al limite tra le piccole isole neoplastiche e il connettivo circostante. Ho già accennato agli elementi rotondi piccoli simili a linfociti, ma oltre a questi che sono ben riconoscibili, si vedono altri elementi più grandi, a nucleo più chiaro, di forma diversa poligonale o fusata. Di questi elementi alcuni sono certamente cellule epitelioidi o fibroblasti.

Noi abbiamo dunque a contatto in questi punti dei nostri preparati due fatti di ordine diverso e secondo ogni verosimiglianza di età diversa, le vecchie zone di neoformazione a tipo angio-endoteliomatoso e la giovane rigogliosa vegetazione connettivale.

Nei preparati col metodo di *Tänzer* le fibre elastiche mancano nelle isole neoplastiche e nella zona di nuova formazione connettivale.

IV° pezzo. — (*Tratto di cute pigmentata in bruno di consistenza sclerotica, postumo di una neoformazione a placca esportato all'avambraccio sinistro*).

Il concetto più preciso della alterazione istologica ci è dato dai preparati allestiti col metodo di *Tänzer* per le fibre elastiche. Questi preparati fanno distinguere infatti nella parte alta e media del derma già occupata dalla neoplasia, una vera cicatrice costituita da fasci connettivali in cui si vede appena qua e là qualche fibrilla molto sottile e mal colorabile oppure qualche frammento di fibra rigido e irregolare. Intorno a questa cicatrice e specialmente nella zona che la divide dalla epidermide si vede ancora un notevole infiltramento a cellule piccole rotonde mononucleate: qualche isola di infiltramento si trova anche più profondamente nel derma, specialmente intorno ai gomitoli delle ghiandole sudorifere e ai vasi. Nessuna

traccia del tessuto neoplastico all'infuori di numerosi accumuli di pigmento liberi o inglobati nelle cellule del connettivo. Numerose mastzellen tanto nelle isole di infiltramento parvicellulare come nel connettivo circostante; non vedo invece plasmazellen.

V° pezzo. — (*Cicatrice pigmentata atrofica di una forma risoluta*).

All'infuori di qualche isola di infiltramento parvicellulare qua e là, tutto il derma è trasformato in tessuto fibroso denso con scarsi nuclei. Accumuli di pigmento liberi e intracellulari.

VI° pezzo. — (*Tumoretto della grossezza della forma di un pallino da caccia, di color rosso vinoso, prominente sul piano della cute circostante, leggermente riducibile colla compressione, esportato alla gamba destra*).

Nell'esportarlo si vede che il tumoretto è unito alle parti profonde della cute per mezzo di una specie di peduncolo dal quale si ha una discreta emorragia.

Noi ritroviamo in questo pezzo un esempio di neoformazione circoscritta a tipo angio-endoteliomatoso perfettamente identica a quella che è stata descritta nel tumoretto adulto del caso III.

Separata dall'epidermide da un breve strato di connettivo normale noi vediamo infatti una massa ben delimitata, di forma grossolanamente rotonda, nella quale spiccano numerose cavità ripiene di sangue. Queste cavità tappezzate da cellule endoteliali turgide, in qualche punto sono così vicine tra loro che il tessuto ha l'aspetto di un cribro, in altri punti sono separate da cordoni o fasci di cellule di forma allungata o addirittura fusata a nucleo ovale, d'aspetto perfettamente simile a quello delle cellule endoteliali che tappezzano le cavità vasali.

Fra queste cellule se ne vedono parecchie col nucleo in cariocinesi.

Le fibre elastiche non penetrano nella massa neoformata.

VII° pezzo. — (*Tumoretto dello stesso tipo del precedente ma più grosso, più prominente sul piano della cute, di forma rotonda,*

di colorito rosso vinoso, a superficie liscia, di consistenza dura, non riducibile colla compressione).

Epidermide. — Per la distensione subita nello sviluppo della neoplasia nel derma sottostante, l'epidermide che corrisponde alla porzione prominente del tumore ha perduto o presenta appena accennati gli zaffi interpapillari. Lo strato corneo è leggermente ispessito e presenta nelle serie più profonde di cellule degli elementi che conservano un nucleo piatto.

Lo strato granuloso scomparso o quasi scomparso nella parte centrale del nodulo (in corrispondenza della cupola di questo) si fa sempre più evidente mano mano che si discende sulle faccie laterali fino a essere sviluppatissimo nel punto di attacco alla epidermide normale circostante al tumore. Nel reticolo malpighiano notevole distensione degli spazi interciliari con stiramento delle ciglia che appaiono perciò evidentissime, qualche cellula con nucleo raggrinzato e con segni di degenerazione cavitaria.

Ai lati della neoplasia l'epidermide è invece normale. È anzi da rilevare che in certi preparati si ha l'impressione che gli zaffi epiteliali si affondino esageratamente nel derma in modo da circondar la base del tumore e quasi da strozzarne il peduncolo. Se si osserva però attentamente si vede che si tratta di una semplice apparenza dovuta al fatto che la neoplasia situata nella parte alta del derma, dopo avere sollevato l'epidermide colla sua parte più prominente si è sviluppata nel senso della larghezza, in modo da farsi più o meno fortemente peduncolata. Naturalmente nel solco che veniva così a circondare il tumore si sono trovate avvicinate o addirittura a contatto due superfici epiteliali, che danno l'impressione di uno zaffo epidermico che si spinga sotto la base del tumore. Ciò è tanto vero che qualche volta si vede al disotto del tumore, insieme con questi zaffi epidermici, un follicolo pilifero che ha preso una direzione più o meno fortemente inclinata.

Nel *derma* si vede la massa neoformata che è separata dalla epidermide da una stretta zona di connettivo nella quale incominciano a vedersi alcune cavità ripiene di sangue, tappezzate regolarmente da un endotelio. Scendendo più in basso

nella neoplasia, il primo fatto che colpisce è la maggior compattezza acquistata dal tessuto neoplastico il quale appare costituito essenzialmente da fasci di cellule fusate con notevole diminuzione delle cavità ripiene di sangue. Due fatti poi sono da rilevarsi in modo speciale: 1°) La presenza di un infiltramento a cellule rotonde piccole mononucleate. Questo infiltramento è abbondante specialmente alla base del tumore in quella specie di grosso peduncolo con cui esso si attacca al derma sottostante, ma è evidente anche tutto all'intorno della massa neoplastica nella zona di tessuto immediatamente sottostante all'epidermide. In questa zona si vedono anche dei fasci connettivali piuttosto fitti che pare accennino a formare una specie di capsula intorno alla massa neoplastica. 2°) La presenza nello spessore della neoplasia di zone occupate da un tessuto profondamente alterato. Si vedono in certi punti delle piccole cavità vuote limitate da nuclei d'aspetto come raggrinzato che fanno sporgenza nel lume della cavità stessa come se fossero per distaccarsi dalla parete. Alcuni di questi nuclei si colorano intensamente e uniformemente, altri quasi affatto. In altri punti anche questi nuclei mancano completamente e si vede solo una specie di reticolo tinto in giallognolo col *Van Gieson*, limitante degli spazi rotondi che tendono però a confluire e allora prendono una forma irregolare. Avendo esportato in tutto il suo spessore il derma sottostante alla neoformazione, noto che le fibre connettivali hanno un aspetto omogeneo, qua e là anzi si presentano come delle zolle vitree che si colorano in rosso quando sono trattate colla fucsina acidificata con acido cloridrico e successivamente con acido picrico acquoso e alcoolico secondo il metodo proposto da *Pelagatti* per la sostanza ialina.

VIII° e IX° pezzo. — (*Corrispondono a due tumoretti dello stesso tipo dei precedenti ma in via di risoluzione*).

Nel primo dei due pezzi si vede che la massa del tumore (che aveva la grossezza di un pisello, un colorito rosso vinoso piuttosto chiaro, e una superficie leggermente raggrinzata) è costituita da una forte capsula connettivale da cui si staccano dei setti che attraversano la parte neoplastica propriamente

detta e la dividono in isole di diversa grandezza. In alcune di queste isole si riconoscono abbastanza bene i caratteri del solito tessuto neoformato: in altri punti invece questo tessuto è profondamente alterato nel modo descritto nel pezzo precedente. Per riconoscere in questi punti una eventuale degenerazione muccosa ho tentato su diverse sezioni la colorazione colla tionina, col bleu di toluidina e col bleu policromo e ferrocianuro di potassio secondo il metodo di *Unna*. Le zone alterate non hanno reagito a questi metodi di colorazione: una leggerissima metacromia ho invece osservato in qualche tratto della capsula e dei sepimenti connettivali sopra descritti. Aggiungerò a proposito di questa capsula e di questi sepimenti che mancano in essi assolutamente le fibre elastiche e che da essi partono dei fini fascetti di fibre che si insinuano nelle isole neoplastiche.

Voglio finalmente richiamare l'attenzione sopra un altro fatto. In questi tumoretti ben delimitati e leggermente peduncolati la proliferazione connettivale che è molto attiva nel punto di attacco del tumore al derma sottostante, deve esercitare una compressione sui vasi che entrano nel tumore stesso. Ciò potrebbe darci ragione della distruzione rapida di zone neoplastiche piuttosto grandi e quindi di quell'apparenza vizza come di rammollimento sottoepidermico che si nota qualche volta clinicamente nei tumoretti cutanei.

Anche nel secondo pezzetto (un piccolo tumoretto che era rapidamente entrato nella fase di risoluzione) si vede una abbondante proliferazione connettivale intorno alla massa neoformata.

Caso V. — *G. C.*, di anni 70, coniugato, calzolaio. Campi. Ammesso l'ultima volta in Clinica il giorno 8 ottobre 1902.

Nulla di notevole nel gentilizio. Il paziente ha sofferto di una polmonite 12 anni fa. L'affezione cutanea sarebbe pure comparsa una dozzina di anni or sono. L' infermo racconta che incominciò a sentire dei dolori all'articolazione del piede e del ginocchio destro. Ai dolori seguì presto la tumefazione dell'arto, tumefazione che era più accentuata in corrispondenza dell'articolazione tibio-tarsica. Dopo circa un anno dalla insorgenza di questi sintomi comparvero sulla coscia destra alcuni piccoli bottoncini rilevati di color rosso cupo, che crescendo lentamente presero nello spazio di due anni la forma e le dimensioni di un capezzolo.

Fattosi visitare alle consultazioni della Clinica fu consigliato a entrare nell'Ospedale. Vi entrò e vi rimase una quindicina di giorni incominciando la cura arsenicale, che continuò poi per qualche tempo a casa. Sotto la cura le forme cutanee incominciarono a ridursi: la risoluzione continuò però anche dopo abbandonato l'arsenico, di modo che nello spazio di circa due anni non rimasero nei punti ammalati che delle semplici macchie scure. Il paziente stette discretamente per diversi anni. Circa un anno fa incominciarono i dolori all'arto destro su cui erano comparsi nuovi tumori.

Stato presente. — All'esame generale non si nota altro che un enfisema polmonare di grado non molto accentuato e una arteriosclerosi diffusa. Nulla di anormale nelle orine: nessuna alterazione apprezzabile nel sistema nervoso centrale e periferico. Le alterazioni cutanee sono circoscritte agli arti inferiori.

L'arto inferiore destro è fortemente edematoso, quasi elefantiaco: sulla cute si vedono sparse numerose macchie nerastre rotonde che sono a quanto riferisce l'ammalato i postumi di tanti tumoretti preesistenti.

Alla faccia interna della coscia destra vi è un tumoretto rilevato sul piano della cute della grossezza di un chicco di granturco, di colorito nerastro salvo in un punto dove presenta come una chiazzatura giallastra, di consistenza tra fibrosa e carnosa, indolente alla palpazione. Al dire del malato questo tumoretto è già notevolmente ridotto di volume da quello che era alcuni mesi or sono. Vicino a questo tumoretto si vede infatti un'altra forma che rappresenta evidentemente uno stadio più avanzato di risoluzione. Essa è infatti meno rilevata ed ha una superficie vizza come di una formazione che si atrofizzi per riassorbimento del suo contenuto.

Sull'arto inferiore sinistro, che è meno gonfio del destro, si vedono in mezzo ad alcune macchie emorragiche dei punti o delle piccolissime chiazzettine di color rosso vinoso; passando col dito sopra questi punti si sente che essi corrispondono a dei piccoli infiltramenti nello spessore della cute. Oltre a queste forme che sono evidentemente dei tumoretti incipienti, si vedono molte piccole neoformazioni (vanno dalla grossezza di una lente a quella di un centesimo) di forma irregolare, di colorito roseo carnoso tendente in qualche punto al cianotico, di consistenza fibrosa, indolenti che hanno sede nello spessore della cute. Finalmente sono sparse qua e là per tutto l'arto delle macchie brune da forme pregresse. Il malato si lamenta di prurito agli arti inferiori. Non ha dolori ma un senso di pesantezza che si accentua quando sta in piedi lungamente.

Decorso clinico. — Il 14 ottobre si incominciano le iniezioni di arseniato di soda (1 milligr.). Dopo 10 sole iniezioni però il malato vuol uscire dalla Clinica. Quando esce (28 ottobre) non si nota altra modificazione nelle condizioni della cute che una notevole diminuzione dell'edema degli arti inferiori, dovuta al riposo a letto.

* * *

Io rivedo l'ammalato il 10 maggio 1904. Mi riferisce che uscito dall'Ospedale, ha continuato per un po' di tempo a prendere l'arsenico per bocca, poi ha smesso e non ha fatto nessun'altra cura. Al momento del mio esame le condizioni del malato sono le seguenti.

Nelle condizioni generali notevole deperimento in rapporto coll'età e coll'indigenza in cui il paziente si trova.

L'affezione cutanea è sempre limitata agli arti inferiori. Di questi il *destro* è fino al ginocchio fortemente edematoso: oltre all'edema esiste specialmente in corrispondenza del terzo inferiore della gamba un vero ispessimento elefantiaco della cute. Sparse su tutto l'arto si vedono delle macchie di colorito nerastro o bruno. In corrispondenza di alcune di queste macchie si nota che la cute è atrofica avvizzita come per il riassorbimento di un infiltrato che lasci delle cavità o del tessuto molto lasso.

È evidente che da queste forme si passa alle semplici macchie nerastre. Non esiste più su tutto l'arto nessuna rilevatezza.

Nell'arto inferiore sinistro l'edema è molto meno accentuato. Le piccole neoformazioni sono tutte risolute lasciando al loro posto delle macchie brune.

Al malato sono stati asportati in momenti diversi nelle diverse volte che é stato in Clinica e alle consultazioni, 5 pezzetti per l'esame istologico.

Esami istologici.

I° pezzo. — (*Piccolo nodulino in mezzo ad una macchia giallastra esportato alla gamba sinistra*).

Nessuna alterazione da parte della epidermide. Follicoli a ghiandole normali: notevole ipertrofia degli *erectores pilorum*. Nel derma si notano i fatti seguenti: arterie con pareti ispessite, stasi e stato edematoso del connettivo, leggerissimo infiltramento a cellule rotonde piccole mononucleate intorno ai vasi della rete superficiale.

Nella parte centrale della sezione si vede che dalla parte più profonda del derma, dall' altezza della rete profonda, parte e si spinge fino quasi allo strato papillare un' isola di tessuto in cui si possono riconoscere i caratteri del solito tessuto neoplastico. Esistono infatti in questo tessuto dei vasi neoformati, come vi esistono anche all' infuori delle cavità

vasali delle cellule, simili alle cellule endoteliali: tanto nelle cellule che tapezzano le cavità come in quelle che ne stanno al di fuori si vedono dei nuclei in cariocinesi. In mezzo a questi elementi si infiltrano però specialmente alla periferia dell'isola di nuova formazione numerosi elementi piccoli rotondi mononucleati.

Numerosi accumuli di pigmento si trovano nella zona ora descritta come nel connettivo circostante.

II° pezzo. — (*Comprende due porzioni di due tumoretti adulti situati uno vicino all' altro sulla gamba sinistra*).

In questo secondo pezzo è ancora più chiara l'identità delle alterazioni con quelle descritte nei casi precedenti. Troviamo anche qui intorno a zone che conservano il carattere neoplastico col solito tipo, delle isole di infiltramento a piccole cellule rotonde che si associano evidentemente a un processo di proliferazione connettivale. Devo notare soltanto il fatto che in questo infiltramento trovo in questo caso numerose plasmazellen. Solita pigmentazione che dà la reazione del ferro.

III°-IV°-V° pezzo. — (*Tumoretti in via di riduzione asportati alla faccia interna della coscia destra*).

Non è più riconoscibile il tessuto neoplastico. Fortissima pigmentazione a grosse zolle libere o inglobate in parte nelle cellule connettivali: il pigmento dà la reazione del ferro. Qualche accumulo di cellule rotonde mononucleate qua e là. Evidentissimi i fatti di endoarterite con notevole restringimento del lume vasale.

Riassunto e Considerazioni.

Dopo avere dettagliatamente esposti i dati clinici ed i reperti istologici fornitici dai nostri ammalati, sarà bene che diamo uno sguardo d'insieme ai principali fatti osservati per vedere se essi ci permettono di venire a qualche conclusione generale relativamente alla sintomatologia ed al decorso clinico come alla natura anatomica del processo morboso che abbiamo studiato.

1. — Sintomatologia, Decorso, Terapia.

Dal punto di vista della sintomatologia i miei ammalati non hanno presentato nessun fenomeno locale nè generale che non sia già registrato nella letteratura. Non credo perciò di dovere qui tracciare nuovamente il quadro della malattia così ben conosciuto fino dalle classiche descrizioni di *Kaposi* e di *De Amicis*.

Alcune considerazioni devo fare invece relativamente al decorso che la malattia ha avuto nei miei casi e all' influenza che sopra di esso ha spiegato la cura arsenicale.

Il primo dei miei infermi è morto dopo circa 16 mesi di malattia con tutti i fenomeni della cachessia da tumore maligno: disgraziatamente non è stata fatta dai medici curanti l' autopsia e non sappiamo quindi se e quali localizzazioni esistessero negli organi interni. Non era stata fatta cura arsenicale se non per brevissimo tempo negli ultimi mesi di vita.

Nel secondo infermo che è sotto la mia osservazione oramai da quattro anni, la malattia è incominciata sette anni fa.

Quando l' ammalato è entrato nella Clinica si notava già nelle grandi neoformazioni a tipo di placca cutanea una tendenza alla risoluzione centrale: questa tendenza però si è fortemente accentuata sotto la cura arsenicale, durante la quale non si videro più presentarsi nuovi tumori cutanei. Uscito l'ammalato dalla Clinica e abbandonata la cura arsenicale, si ebbe lo sviluppo di qualche tumoretto nuovo, continuava però la risoluzione delle forme vecchie. L' ammalato riprese un poco di arsenico per bocca e poi lo abbandonò definitivamente: ciò nonostante la risoluzione delle neoformazioni cutanee ha sempre progredito, non si sono presentate forme nuove e quando io ho veduto l' ultima volta l' ammalato (marzo 1904) non ho trovato che delle macchie alle gambe dove le neoplasie sono scomparse da minor tempo e dove, come è noto, le pigmentazioni postume alle alterazioni cutanee durano sempre più lungamente che nelle altre sedi.

Nel terzo caso l' azione dell' arsenico sulle neoformazioni

cutanee è stata constatata nel modo più sicuro dal dottor *Del Chiappa.*

Nel quarto infermo che è sotto la mia osservazione da tre anni e nel quale la malattia dura da cinque anni, l'azione dell'arsenico è stata evidentissima in un certo periodo della malattia: nel decorso ulteriore questa azione è difficilmente valutabile. È certo che nel nostro ammalato, durante la cura arsenicale, si è sempre constatato un attivo processo di risoluzione nelle neoformazioni cutanee che avevano durato per un certo tempo, tanto che molte di queste forme sono oggi completamente risolute. È anche certo che il malato non ha più avuto i fenomeni soggettivi che ha avuto in un certo periodo della malattia.

Devo però anche riconoscere che nonostante la cura arsenicale portata anche a dosi elevate (30 milligr. di arseniato di soda per iniezione ipodermica) è sempre continuata l'eruzione di qualche forma nuova.

Aggiungerò a proposito della cura di questo ammalato, che avendo per un certo periodo di tempo provato a sostituire all'arseniato di soda comunemente usato nella Clinica in questi casi, il cacodilato di sodio, ho avuto l'impressione che l'azione terapeutica del cacodilato fosse minore, tanto che sono presto ritornato al primo preparato.

Nel quinto caso il decorso della malattia è stato molto benigno nonostante che la cura arsenicale sia stata fatta soltanto per breve tempo. Anche in questo ammalato abbiamo in questo momento una risoluzione quasi completa delle neoformazioni cutanee.

Concludendo, io devo dire che per quello che io ho potuto osservare finora nei miei ammalati, spero di poter affermare che la prognosi della malattia di cui ci occupiamo non è sempre in modo assoluto infausta.

Riguardo all'azione dell'arsenico io non esito ad affermare che ha un'azione spiccata sopra le neoformazioni cutanee, quest'azione però è più evidente e costante nel senso di far risolvere le neoplasie già costituite che non in quello di impedire la comparsa di nuovi tumori.

2. — Istologia patologica.

Le quistioni principali che si presentano nello studio isto-patologico della alterazione cutanea di cui ci occupiamo sono le seguenti:

1° qual'è la natura della alterazione: neoplastica o infiammatoria?

2° donde origina e a quale categoria di tumori appartiene la eventuale neoplasia?

3° come si risolve l'alterazione cutanea?

Per dare per mio conto una risposta a queste dibattute quistioni io ho esportato, come si è veduto, ai miei ammalati numerosi pezzetti di cute corrispondenti alle diverse fasi di sviluppo della alterazione e alle diverse forme sotto cui questa si presenta.

Riassumo senz'altro i fatti più importanti che ho potuto osservare.

a) *Forme incipienti.* — L'alterazione è rappresentata al suo inizio dalla comparsa di un tessuto costituito da vasi di nuova formazione e da cellule di forma allungata a nucleo rotondo od ovale, che per l'aspetto loro e per la sede che occupano io ritengo di natura endoteliale.

Per me il primo nucleo della alterazione è quindi costituito da un *emoangioendotelioma.*

Devo a proposito di questo primo stadio della malattia ricordare che da alcuni autori i quali descrivono un reperto molto simile a quello da me registrato, è assegnata un'origine diversa alle cellule di forma allungata o addirittura fusate che circondano i vasi neoformati. *Philippson* (¹) per esempio afferma senz'altro che le cellule fusate derivano dalle cellule fisse del connettivo; *Bernhardt* (²) ammette una partecipazione dei periteli vasali nella produzione degli stessi elementi.

(¹) PHILIPPSON, *Ueber das Sarcoma idiop. cutis Kaposi.* (Wirchow's Archiv, Bd. CLXVII).

(²) BERNHARDT, *Sarcomata cutanea multiplicia pigm. cutis.* (Archiv f. Derm. u. Syph., Bd. 49, 1899).

Secondo *Pelagatti* (1) i nuclei neoplasici sono sul principio costituiti « quasi esclusivamente di elementi endoteliali rigonfi e fra loro distanti, ma in seguito ad essi si sostituiscono le cellule fusate provenienti dal peritelio. » Per mio conto devo dire che non ho riscontrato nei miei preparati, di forme incipienti, i segni di una partecipazione delle cellule fisse del connettivo nè dei periteli vasali alla costituzione dei primi focolai della neoplasia. Per me questa è all'inizio e può rimanere fino alla costituzione di un tumore che ha tutte le apparenze di una forma a completo sviluppo, esclusivamente costituita da vasi neoformati e da elementi cellulari endoteliali. A altri fatti, tra cui la proliferazione del connettivo con formazione di elementi che forse sono stati confusi da alcuni autori con elementi della neoplasia, fatti che più o meno rapidamente si aggiungono a quelli descritti, io sono portato a dare, come dirò fra poco, un'altra interpretazione.

La cute in cui si sviluppano le isole neoplastiche è, nei pezzi da me esaminati, sede di alcune alterazioni diffuse che devono essere ricordate.

In tutti e quattro i casi in cui ho potuto esportare delle forme incipienti io ho trovato un notevole ispessimento delle pareti vasali, specialmente nelle arterie, ispessimento che porta ad una forte diminuzione del lume del vaso. Devo anzi notare che in alcuni preparati è evidente che la neoformazione vasale si sviluppa all'intorno di uno di questi vasi a pareti fortemente ispessite. Questa alterazione vasale che è stata del resto notata anche da altri osservatori, potrebbe avere una notevole importanza nella patogenesi del processo morboso che studiamo se fosse accertato che è un fatto costante nelle neoformazioni in via di sviluppo. Il fatto però che da osservatori autorevoli è esplicitamente detto che nei tumori esaminati non esistevano alterazioni dai vasi, mi induce a registrare per ora semplicemente il reperto.

Un altro fatto costante nei pezzi da me esaminati è la stasi e l'edema del connettivo. Finalmente tanto all'intorno

---

(1) Pelagatti, *La Sarcomatosi cutanea.* (Parma, 1902).

delle isole di neoformazione come dentro di esse si vedono degli ammassi di globuli rossi o di granuli di pigmento di grossezza diversa, evidentemente di origine sanguigna. Dei piccoli accumuli di questo pigmento (che dà la reazione del ferro) sono inglobati nelle cellule del connettivo circostante alla neoformazione.

A questi che sono per me i fatti caratteristici della alterazione nel suo stadio iniziale si associa frequentemente un altro fatto: la presenza di focolai di infiltrazione a cellule piccole per lo più rotonde, con nucleo unico fortemente colorabile occupante quasi tutto il corpo cellulare. Queste isole di infiltrazione che sono di solito localizzate all'intorno dei vasi e specialmente intorno a quelli della rete superficiale, ma che si trovano però abbastanza frequentemente anche intorno alle zone neoplastiche, complicano il quadro anatomo-patologico e ne rendono molto più difficile l'interpretazione. A questo infiltramento sono stati dati infatti dagli autori significati diversi. Alcuni per non introdurre una nota discordante nella descrizione della neoplasia, considerano addirittura queste cellule come elementi del tumore e parlano quindi di un sarcoma di cellule piccole rotonde e fusate; altri le considerano come elementi di un granuloma; altri ancora come leucociti appartenenti ad un essudato flogistico comune.

Delle prime due opinioni non è il caso di parlare dopo la constatazione di una neoplasia coi caratteri che abbiamo descritto e dopo avere notato l'indipendenza che può esistere tra le zone neoplastiche e gli infiltramenti parvicellulari.

Riguardo alla terza è certo che infiltramenti simili a questi sono comunemente descritti come infiltramenti flogistici, specialmente in processi di flogosi cronica. È però da domandarsi se questa infiltrazione sia un fatto direttamente legato alla infiammazione o se sia un fenomeno secondario alla infiammazione stessa e che può sussistere anche indipendentemente da uno stato flogistico.

Questa quistione è stata discussa a proposito degli infiltramenti a piccole cellule rotonde mononucleate che si trovano nelle cirrosi di alcuni organi interni (fegato, reni per

esempio) ed anche in altri processi patologici, come nello stroma di certi tumori, in cui vi è attiva neoformazione di connettivo. È stato osservato [1] che mentre nella infiammazione emigrano in grande prevalenza i leucociti polinucleati, questi focolai di infiltrazione sono costituiti esclusivamente da cellule mononucleate. Di più si trovano spesso alla periferia di questi accumuli di cellule rotonde degli evidenti fibroblasti, e qualche volta si scoprono all'intorno delle cellule piane del connettivo col nucleo in mitosi. Perciò è stato proposto di dare a questi focolai il nome di infiltrazione fibroblastica, considerando gli elementi che li compongono come veri fibroblasti derivanti dalla moltiplicazione delle cellule fisse del connettivo.

Ora, come io ho già fatto notare nella descrizione dei singoli reperti istologici, non solo i focolai che noi troviamo nei nostri preparati sono costituiti da cellule mononucleate, ma in vicinanza ad essi si trovano dei fibroblasti ed è, specialmente in fasi ulteriori del processo, evidente l'aumento delle fibre connettivali. Perciò io propendo ad ammettere che si tratti anche nel nostro caso di una infiltrazione fibroblastica.

Sarebbe ora da domandarsi da che cosa è nei nostri ammalati provocata la proliferazione del tessuto connettivo. Un fatto che mi pare debba essere a questo proposito tenuto in considerazione è la stasi che è costante, fino dall'inizio della alterazione, nella cute ammalata. Con una causa che agisce diffusamente come la stasi si spiegherebbe perchè l'infiltrazione fibroblastica si trova anche in punti lontani dalle isole neoplastiche intorno ai vasi delle reti superficiale e profonda. Secondariamente si potrebbe invocare come causa della neoformazione connettivale l'irritazione prodotta dalle isole neoplastiche, che si sviluppano nello spessore della cute.

b) *Forme adulte.* — Nelle forme adulte qualche volta è facile riconoscere la continuazione del processo studiato nelle forme incipienti. Si tratta in questi casi di tumori di solito non molto grandi, ben delimitati, che hanno preso origine da

---

[1] Vedi Banti, *Endocarditi e nefriti.* (Firenze, 1895, pag. 88).

un solo focolaio neoplastico o da pochi focolai vicini tra loro che hanno confluito insieme. La struttura del tumore in questi casi è perfettamente quella delle isole neoplastiche descritte nelle forme iniziali, cioè quella di un angioendotelioma (vedi figura n. 3 e descrizioni del pezzo II°, caso III e del pezzo VI°, caso IV). È da notare soltanto che intorno alla neoplasia è più abbondante l'infiltramento fibroblastico.

Non sempre però il quadro istopatologico è in queste forme a completo sviluppo così semplice e chiaro. Se noi andiamo anzi ad esaminare le forme neoplastiche più comuni, che sono rappresentate dalle neoformazioni pianeggianti a tipo quasi di placca cutanea, noi siamo imbarazzati a fare a prima vista una diagnosi anatomo-patologica. La difficoltà della interpretazione dipende in questi casi da tre condizioni: la prima che la neoformazione invece di raccogliersi *a tumore* si è costituita in modo diffuso in tante piccole isole separate da tratti di tessuto normale; la seconda che nel tessuto circostante alle isole neoplastiche si sono verificate delle modificazioni di natura diversa dalla neoplastica; la terza che la neoplasia in queste forme adulte ha spesso già subito un processo di riduzione.

Queste condizioni giustificano le molte discussioni a cui ha dato luogo lo studio di queste forme, le descrizioni contradditorie e le contradditorie conclusioni a cui sono venuti gli autori che non si sono occupati di studiare il processo morboso nelle sue diverse fasi di evoluzione.

È certo, per esempio, che il trovare conservata in questi pezzi una rete di fibre elastiche può costituire un argomento (che è stato invocato) contro la natura sarcomatosa della alterazione. Ed è pure certo che sono difficilmente interpretabili a un esame isolato gli accumuli di cellule rotonde, che abbondantemente infiltrano il tessuto esaminato.

Solo confrontando questi preparati con quelli che corrispondono alle forme iniziali del processo morboso e con quelli che rappresentano l'esito del processo stesso, è possibile farsi una idea della alterazione anatomo-patologica che abbiamo dinanzi. Si riconosce allora: 1° che esistono anche in queste neoformazioni a tipo diffuso delle zone in cui è riprodotta la

struttura a tipo angioendoteliomatoso da noi ripetutamente descritta; 2° che all'intorno di queste zone esiste un forte infiltramento a piccole cellule rotonde con quei caratteri che ci hanno indotto a dargli il significato di una infiltrazione fibroblastica; 3° che l'invasione di questo infiltrato fibroblastico e del connettivo neoformato avviene a danno delle zone angioendoteliomatose, le quali sono invase e soffocate dalla vegetazione connettivale circostante.

Io devo naturalmente avvertire a questo punto (specialmente per quello che riguarda la terza constatazione) che i fatti da me descritti e qui riassunti sono semplicemente i fatti che io ho potuto constatare nei pezzi esportati ai miei ammalati, dei quali quelli che hanno potuto essere studiati metodicamente mostravano tutti una spiccata tendenza alla risoluzione delle neoformazioni cutanee.

c) *Risoluzione.* — È facile, dopo l'interpretazione delle forme di cui abbiamo ora parlato, entrare a descrivere il modo di risoluzione delle neoformazioni cutanee. È questo un punto sul quale gli autori hanno fermato poco la loro attenzione quantunque si tratti di una fase importantissima nella storia del processo morboso, di un fatto che per sè solo è bastato per esempio per far negare da molti clinici la natura neoplastica della alterazione che studiamo. Alcuni osservatori sfuggono veramente alla difficoltà asserendo come il *Pelagatti*, che nel sarcoma di *Kaposi* « non si riscontra involuzione atrofica » ma che si può avere soltanto in alcune forme una necrobiosi da causa meccanica, provocata « dallo strozzamento della callotta epidermoidale che circonda i noduli sui vasi che portano il sangue al tumore. » Viene così a essere negata la possibilità della risoluzione delle neoformazioni a tipo diffuso simili a grandi placche cutanee che rappresentano la forma più comune assunta dalla alterazione cutanea. Io non credo però che molti clinici sarebbero disposti a sottoscrivere a questa affermazione del *Pelagatti*: per mio conto sono costretto a contraddirla avendo constatato ed avendo tuttora sotto gli occhi in tre dei miei ammalati la risoluzione completa di molte di queste forme.

Tra gli autori che ammettendo la possibilità della risoluzione dei tumori cutanei hanno cercato di spiegarla, ricorderò che *Kaposi* [1] per darsi ragione della grande durezza presentata da certe neoformazioni ammetteva un deposito interstiziale di fibrina, « interstitielle Fibrineinlagerung », una specie di infiltrazione da fibrina. Col retrarsi e col riassorbirsi di questo coagulo egli metteva poi in rapporto la risoluzione delle neoformazioni cutanee.

Joseph [2] attribuisce la risoluzione ad una degenerazione muccosa delle speciali cellule che infiltrano la cute ammalata.

Bernhardt [3] distingue clinicamente due modi di risoluzione: per atrofia e per degenerazione. Non studia però istologicamente il processo.

Philippson [4] accenna di aver constatato, in due casi una degenerazione mucosa e in un altro caso una « trasformazione fibrosa » di alcuni tumori. Il troppo breve accenno non permette però di farsi un' idea precisa del fatto osservato.

Pelagatti descrive come ho già accennato, un modo speciale di risoluzione consistente in una necrobiosi del tumore provocata dallo strozzamento dei vasi che portano il sangue al tumore stesso. Questo strozzamento dei vasi sarebbe dovuto allo sviluppo esagerato degli zaffi epiteliali che si trovano ai lati del nodulo neoplastico, i quali approfondandosi e avvicinandosi sempre più vengono a costituire come un cingolo alla base della neoplasia. Per conto mio ho già detto descrivendo il tumoretto n° 7 del caso IV, che io mi spiego questa apparenza di cingolo epiteliale strozzante alla base del tumore senza ricorrere alla supposizione di una specie di lotta tra il tumore e l'epidermide che lo ricopre. Quanto poi al fatto che questo cingolo sembra serrarsi sempre più quando il tumore va verso la risoluzione, mi pare che sia logico ammettere che

---

(1) KAPOSI, *Atti dell'undecimo congresso medico internazionale*. Vol. V, Parte II, pag. 129.

(2) MAX JOSEPH, *Ueber Sarcomatose*. (Archiv f. Derm. u. Syph., 1898, Bd. 46).

(3) BERNHARDT, *Weitere Mittheilungen über sarcoma idiopath. mult. pigm. cutis*. (Archiv. f. D. u. S., Bd. 62, S. 287).

(4) Loc. cit.

l'epidermide *segua* la retrazione subìta dal peduncolo per il processo di trasformazione fibrosa che nel peduncolo stesso ha una delle sedi di maggiore attività.

Come ho già accennato io non ho neppure potuto constatare nel tessuto neoplastico una degenerazione mucosa come è stata osservata da *Joseph* e da *Philippson*.

Il processo a cui, almeno nei pezzi da me esaminati, mi è parso essere legata la risoluzione della neoformazione cutanea è invece la proliferazione del connettivo circostante alle zone neoplastiche e la secondaria atrofia delle isole angioendoteliomatose. A questo concetto io sono stato portato: 1°) dal constatare nei miei preparati una infiltrazione alla quale mi è parso di non poter dare che il significato di una infiltrazione fibroblastica; 2°) dal vedere che questa infiltrazione e la conseguente formazione di tessuto connettivo già evidenti in qualche neoformazione incipiente prendevano sviluppo e estensione sempre maggiore nelle forme adulte che andavano verso la risoluzione; 3°) dalla constatazione di una vera cicatrice nelle zone già occupate dalla neoplasia; 4°) dal reperto ottenuto in alcuni preparati di fatti di atrofia e di distruzione del tessuto neoplastico.

Questo concetto del modo di risolversi delle neoformazioni cutanee mentre risponde perfettamente ai fatti che si rilevano clinicamente, è forse anche quello che ci rende meno difficile comprendere l'azione esercitata dall'arsenico sul processo morboso. Si potrebbe infatti pensare che l'arsenico facesse sentire la sua influenza eccitando, quando l'organismo è in condizione di rispondere a questo stimolo, la vegetazione del connettivo circostante alle zone neoplastiche. Voglio anche notare come nel quadro da me tracciato del processo anatomo-patologico trovino il loro posto e la loro interpretazione la maggior parte dei reperti istologici registrati nella letteratura, (neoformazione vasale, proliferazione endoteliale, cellule fusate, cellule rotonde piccole, fibroblasti), reperti ai quali io credo sia stato dato significato diverso sopratutto perchè pochi autori hanno avuto l'opportunità di seguire il processo morboso nelle sue diverse fasi di sviluppo. A me non resta

quindi che augurarmi che altri voglia accingersi a controllare e a completare sopra un ricco materiale clinico e anatomo-patologico i risultati delle mie osservazioni. I quali se fossero confermati, costituirebbero certamente un passo verso un concetto più semplice e chiaro di una alterazione anatomica di non facile interpretazione.

Devo prima di chiudere accennare che numerosi tentativi di cultura eseguiti sul sangue circolante e sui tumori cutanei nei casi II, IV e V mi hanno sempre dato risultato negativo.

Firenze, luglio 1904.

Spiegazione delle figure.

Figura I. — *Forma incipiente:* isola neoplastica (caso II).

Figura II. — *Forma incipiente:* diverse isole neoplastiche che circondano largamente un vaso (caso II).

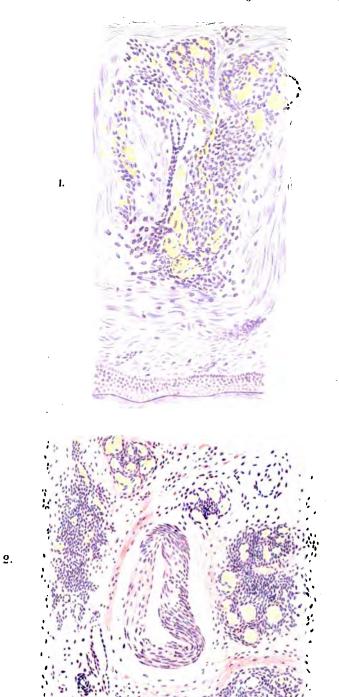
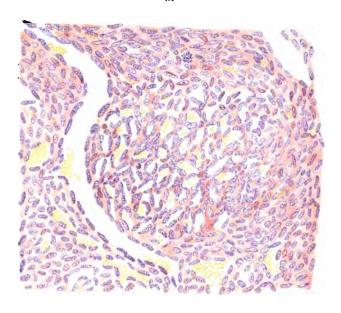
Figura III. – *Tumore a completo sviluppo* (caso III).

Figura IV. — *Forma in risoluzione:* connettivo neoformato intorno a tessuto neoplastico (caso IV).

1.

2.

Radaeli. — *Sarcoma idiopatico cutaneo.*

G. Guidi dis.

3.

4.

Radaeli. — *Sarcoma idiopatico cutaneo.*

[Dall' Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Torino diretto dal Prof. Pio Foà].

SULL'ORIGINE DEL CONNETTIVO ENDOALVEOLARE NELL' INDURAMENTO POST-POLMONITICO.

Ricerche sperimentali e note critiche.

(Con due tavole).

Dott. GIOVANNI GHEDINI.

Io ho voluto determinare artificialmente l' infiammazione interstiziale del polmone a fine di studiarla nei suoi diversi periodi, e, in principal modo, a fine di poter cogliere qualche nuovo elemento che servisse a chiarire il processo di neoformazione del connettivo endo-alveolare sulla cui origine fervono tutt' ora le discussioni. Ad ottenerla ho iniettato nel parenchima polmonale del coniglio, meglio adatto allo scopo, 1 cm^3 di brodo-cultura (di 24 ore) di bacillo di *Friedländer* assai virulento, con una siringa fornita di ago sottile, a traverso la parete toracica ben disinfettata. I conigli vennero uccisi nel 2°, 4°, 6°, 8°, 10°, 14°, 16° giorno dall'iniezione e i rispettivi polmoni, di preferenza fissati in alcool e coloriti con la miscela di *Pappenheim*.

Ne riassumo in breve i reperti macro e microscopici:

Nei primi giorni il polmone si presentava coperto di una abbondante essudazione fibrinosa, la quale nei successivi andava addensandosi e connettendosi intimamente alla pleura. Anche nel 6°, ma ancor meglio nel 10° giorno, erano ben visibili nel polmone dei noduletti grossi come capocchie di spillo, bianco-giallognoli, a netti limiti, talora protundenti dalla superfice, consistenti al tatto e al taglio.

Nelle porzioni circostanti il polmone non sembrava alterato, solo qua e là si rilevava qualche piccola suffusione emorragica.

Lascio di dare una dettagliata descrizione della struttura microscopica dei focolai infiammatorî nei primi giorni (2°, 4°, 6°, 8°), non solo perchè già abbastanza nota, ma anche perchè poco servirebbe allo scopo che mi sono particolarmente prefisso. Gli elementi sanguigni — in vero — i linfociti, i grossi fagociti e gli epiteli alveolari sono troppo numerosi e troppo ammassati in disordine per riuscire a cogliere nette fra loro le forme che più ci interessano, per rilevare con esattezza la loro disposizione e configurazione. Il rilievo si può far bene nel 10° giorno quando il focolaio s'è alquanto diradato e chiarito. In questo periodo si vedono nel focolaio infiammatorio:

a) piccole aree costituite di residui di vari elementi, di leuco e di linfociti assai alterati, di granuli di pigmento ematico libero o inglobato. Queste aree hanno aspetto quasi omogeneo a piccolo ingrandimento; ma a più forte appariscono suddivise in isolette più piccole da tramezzi che certo rappresentano pareti alveolari necrosate.

b) Elementi piccoli, a nucleo rotondo, a molto scarso protoplasma, radunati in gruppetti o sparsi (linfociti).

c) Elementi medi, mono e polinucleati, con discreto alone protoplasmatico, rari e sparsi (leucociti).

d) Elementi per lo più ovalari, a protoplasma granuloso, vivamente basofilo, a nucleo eccentrico, con grossi granuli cromatinici e circondato da un alone pallido (plasmacellule).

e) Elementi rotondi, a protoplasma chiaro, tinto in roseo dalla pironina, più o meno abbondante, talora con granuli a nucleo centrale tumido con evidente reticolo cromatinico, spesso in cariocinesi (grossi fagociti connettivi).

f) Elementi stellati o a fuso più o meno tozzo, a protoplasma più o meno abbondante, tinto in roseo dalla pironina, granuloso, con prolungamenti a nucleo ovale, tumido, alcune volte scuro per considerevoli granuli cromatinici, alcune altre pallido (fibroblasti). Questi elementi, o sono dis-

seminati e isolati, o in gruppi di due e tre o (ed è il caso più frequente) in serie lineari uniche, doppie, triple (setti e pareti in proliferazione e frammentati).

g) Elementi grandi irregolarmente rotondi o a contorno poliedrico, a protoplasma lasso, torbido, vacuolizzato e in detrito, a nucleo grosso, centrale, pallidissimo (epiteli alveolari degenerati).

h) Qua e là delle formazioni tondeggianti od ovali costituite da una o due serie lineari di giovani fibroblasti, le quali circondano un vano occupato da diversi fibroblasti aderenti alle serie su dette e irraggianti nello interno — da linfo e leucociti — da grossi fagociti, da epiteli sfaldati e degenerati (alveoli le cui pareti sono sostituite da cordoni di fibroblasti proliferati e il cui lume viene invaso dagli stessi). Vedi fig. 1.

i) Anelli costituiti o da epiteli cubici con sottile sostegno connettivo (piccoli bronchi), o da epiteli con impalcatura connettiva più solida e con tratti cartilaginei (medi bronchi); d'intorno attiva proliferazione fibroblastica.

l) Vasi sanguigni anche circondati da numerosi fibroblasti.

Alla periferia del focolaio il parenchima polmonale non si mostra gran che alterato. Alcuni alveoli, però, presentano le pareti alquanto più spesse della norma e ricche di nuclei, ovoidali, vescicolosi; e tra questi elementi rotondi, mononucleati, a nucleo grosso, a scarso protoplasma basofilo; e alcuni bronchi presentano iperplastici i follicoli linfatici contigui.

Sono pertanto bene evidenti neoplasmi infiammatori a tipo interstiziale quelli ch'io ho determinati nel polmone del coniglio e che in breve ho riferiti. Essi — tolte alcune modificazioni derivanti dalla struttura propria dell'organo su cui si agisce — non sono gran che diversi dai consimili che, con analoghe modalità si possono ottenere in altri parenchimi ghiandolari, per esempio nel rene (*Foà*, *Morandi*).

E poichè lo studio completo e preciso della loro costituzione, del significato dei loro componenti elementari già s'è più volte compiuto, io mi limito a mettere in evidenza il

solo reperto utile allo scopo che mi son primo prefisso. A ricordare come, accanto alla nuova iperplasia del connettivo dei setti, del periferico ai bronchi e ai vasi, io abbia anche veduta la più attiva proliferazione in quello delle pareti alveolari; come io sia riuscito a cogliere qualche alveolo con forma a sufficienza conservata, il cui lume, occupato da epiteli sfaldati, da linfociti, da leucociti mononucleati grandi e piccoli (poliblasti di *Maximow*), veniva invaso all' estrema periferia dai giovanissimi fibroblasti irraggianti dalle pareti. Rilievo non privo d'interesse se vale a riprovare non solo l' esclusiva origine dei fibroblasti dai preesistenti fibroblasti, ma pur anche a dimostrare l' origine parietale delle neoformazioni connettive endoalveolari.

* * *

Ma il reperto sperimentale corrisponde a quello che si viene a constatare nell' induramento post-polmonitico dell' uomo?

Benchè certo non manchino osservazioni in proposito (*Kalden*, *Bormann*, *Vogel*) dirette a escludere il dubbio, tuttavia io le ho ripetute personalmente approfittando del ricco materiale dell' Istituto. Le ho ripetute sopra dodici casi di induramento polmonale consecutivo in alcuni a pneumonite franca, in altri a broncopneumonite, in altri a pneumonite tubercolare cronica. Nell' esame mi son valso oltre i comuni fissatori e liquidi coloranti, della miscela di *Pappenheim* (verde di metile e pironina) e di quella di *Weigert* per le fibre elastiche, i quali mezzi tecnici così bene adatti a questo studio non vennero fino ad ora quasi adoperati.

Ed ecco i reperti ch' io riassumo con qualche dettaglio solo nei riguardi del tessuto connettivo neoformato, essendo gli altri diversi elementi, come al solito rilevabili in simili casi, affatto fuori di questione.

La neoformazione connettiva la quale segue a processi infiammatori polmonali acuti o cronici, e costituisce la causa fondamentale dell'induramento dell' organo si può sviluppare nella pleura, nei setti interlobulari, nelle pareti e nel lume

degli alveoli, intorno ai bronchi e nelle loro pareti, intorno ai grossi vasi sanguigni.

Il processo per cui si compie l'iperplasia del connettivo normale del polmone è il comune: derivazione mitotica e moltiplicazione di giovani fibroblasti e di grossi fagociti dalle cellule fisse, di plasmacellule dagli elementi linfocitoidi — successiva formazione di fibre connettive ed elastiche e di vasi sanguigni. Il processo può prodursi parzialmente o contemporaneamente — a focolai limitati o a zone diffuse, in misura moderata o cospicua, e il connettivo che risulta alla fine ha variabile aspetto a seconda della sua età. Di solito lo si osserva già adulto e quindi a struttura compatta, con fibre grosse e scarse di nuclei bacillari, scarso di cellule fusate, spesso infiltrato di linfociti disseminati o a focolai, e di plasmacellule alcune volte assai abbondanti — ben provvisto di vasi sanguigni.

La neoformazione connettiva endo-alveolare trae origine quasi sempre dalla impalcatura connettiva della parete e lo comprovano il suo possibile sviluppo e accrescimento senza coesistente reazione iperplastica nella pleura, nei setti ecc.;

la sua presenza negli alveoli più lontani dalla pleura, setti, bronchi mentre può mancare in quelli più vicini;

l'assenza di derivazioni connettive neoformate pleuriche o bronchiali si possano seguire fin nel lume alveolare.

l'assenza di un rivestimento epiteliale bene ordinato e conservato, mentre la neoformazione si compie;

la frequenza del suo sviluppo iniziale in alveoli solo occupati da pochi epiteli sfaldati;

la frequente sua assenza in alveoli ricchi di elementi coi caratteri dei poliblasti; e l'assenza di forme di passaggio dai suddetti elementi ai fibroblasti;

la rarità di figure fibroblastiche nell'interno dell'essudato indipendenti dalla parete;

la presenza quasi costante di fibroblasti, di grossi fagociti, di plasmacellule in varî periodi di età, specialmente embrionali e giovani, nella parete, e con maggior precisione nella sua superfice interna;

la presenza frequentissima di congiunzione o di fusione tra neoformazione e impalcatura connettiva della parete, che si stabilisce per mezzo di fibroblasti giovanissimi e di capillari sanguigni continui con quelli della parete, oppur anche, nei periodi, più avanzati, con fibrille connettive ed elastiche. (V. Fig. 5 e 6).

La neoformazione connettiva endoalveolare consta talora di pochi fibroblasti (2, 3, 4) quasi sempre aderenti con una estremità alla parete e irraggianti verso il centro del lume, oppure disposti accanto ad essa in serie continua e concentrica. (V. fig. 2). Altre volte consta di fibroblasti più numerosi raggruppati a formare svariate figure: speroni, bottoni, clave ecc.; allora, insieme coi fibroblasti, si trovano epiteli sfaldati, schiacciati e degenerati, grossi fagociti connettivi e plasmacellule, fiocchi fibrinosi e, nei periodi più avanzati, anche fibrille connettive ed elastiche e propaggini di giovani capillari.

Le suddette configurazioni sono molto spesso congiunte alla impalcatura connettiva della parete o con sottili picciuoli o con basi più larghe nelle quali, come più sopra dicemmo, i fibroblasti hanno caratteri di minor maturità ed è manifesta la continuazione dei capillari sanguigni del connettivo endoalveolare con quelli delle parete e così pure delle fibre connettive ed elastiche quando ci sieno.

Più di raro la neoformazione di un alveolo è in rapporto con quella di un altro contiguo o per mezzo di sottili fili fibroblastici, talora anche forniti di fibrille connettive ed elastiche attraversanti i porocanali di *Cohn;* oppure in guisa meno diretta, e precisamente per mezzo dei rispettivi picciuoli congiunti e fusi nelle contigue pareti in punti contigui.

Infine nei processi cronici, la neoformazione può presentarsi come un blocco di connettivo compatto o scarsamente fibrillare, con pochi nuclei, con numerose fibre elastiche e plasmacellule fuso intimamente con la parete alveolare alla sua volta iperplastica. È appunto in questi casi di cronico induramento, in cui quasi sempre si ha anche partecipazione dei setti, che, al rilievo della fusione di questi ultimi con alcune pareti al-

veolari e della derivazione del connettivo endoalveolare da quella intima fusione, nasce il dubbio che non la sola parete partecipi alla proliferazione suddetta.

Tolte le inevitabili modificazioni di sviluppo, di configurazione, di rapporto dovute all'agente diverso e alla diversa maturità, il processo infiammatorio ch'io ho ottenuto sperimentalmente corrisponde, adunque, nella sua intima struttura a quello che ho osservato nel cadavere.

In entrambi i casi ebbi modo di studiare una tipica pneumonite interstiziale con iperplasia di tutto lo stroma connettivo dell'organo; in entrambi i casi spiccava la partecipazione attiva delle pareti alveolari, le quali non solo diventano più spesse, ma proliferano giovani fibroblasti destinati a protrudere nel lume e a dar origine alle più adulte figure connettive endoalveolari. Quest'ultimo per tanto non costituirebbe un processo neoformativo indipendente o caratteristico, ma rappresenterebbe una semplice modalità del comune processo iperplastico interstiziale il quale, oltre ai grossi setti, alle pareti dei bronchi e degli alveoli, si diffonderebbe a riempire in parte o in tutto anche il lume degli alveoli stessi.

* * *

Da quello ch'io ho esposto fin qui risulta chiara la mia convinzione intorno all'origine delle neoformazioni connettive endoalveolari nell'induramento post-polmonitico.

Essa è per tanto diversa e lontana da quella manifestata da *Woronichin*, *Eppinger*, *Josephson*, *Aufrecht* e recentemente da *Dionisi*, i quali vedono nelle cellule bianche del sangue frammiste all'essudato le cellule madri del connettivo neoformato; non sapendo in altro modo spiegare la eventuale posizione centrica e isolata di quest'ultimo nel lume alveolare, — il suo iniziale sviluppo anche con epiteli integri e ordinati, con pareti normali o quasi.

Certo, nel manifestarla, io non dimentico le ricerche e le dottrine che offrono argomenti di sostegno a questi autori. Non dimentico le ricerche di *Weber*, *Billroth*, *Rindfleisch*,

Senftleben intorno alla organizzazione del trombo, donde si rileva che i globuli bianchi possono trasformarsi in cellule fusate (fibroblasti) e questi ultimi disporsi e riunirsi a formare il nuovo connettivo. Quelle di *Kremianscky*, *Aufrecht*, *Schulz*, *Tillmans* sulla formazione delle cicatrici, donde pure si rileva che i leucociti possono trasformarsi in cellule fusate connettive. Quelle più moderne di *Metznichoff* anche intorno alla guarigione delle ferite, di *Arnold* intorno alla introduzione di corpi estranei nei vasi di animali a sangue caldo, di *Querton* intorno alla introduzione di corpi stranieri nel cavo addominale, di *Marwedel* intorno alla osteomielite sperimentale, donde pure risultò che i leucociti comuni o eosinofili (*Marwedel*) possono trasformarsi in elementi connettivi. Infine non dimentico gli ultimi lavori di *Maximow* sulle neoformazioni connettive infiammatorie, dove si legge che una parte degli elementi emigrati quasi tutti dai vasi sanguigni, mononucleati, ad apparato centrosomico molto sviluppato, a protoplasma chiaro più o meno abbondante, simili talora ai clasmatociti e talora alle plasmacellule, dotati di movimenti ameboidi e di proprietà fagocitarie, denominati dall' autore *poliblasti*, possono assumere in determinate circostanze, specie nei ratti il carattere morfologico dei fibroblasti. Ricordo però anche che molti altri (*Reincke*, *Enderlen*, ecc.) ripetendo le esperienze e altre diverse facendone, non poterono constatare mai la trasformazione dei globuli bianchi in fibroblasti. Che il *Maximow* stesso replicatamente dichiara che i poliblasti sono in modo principale destinati ad occupare gli spazi interstiziali del tessuto connettivo neoformato come cellule clasmatocitoidi; che questo comincia a svilupparsi solo quando compaiono i fibroblasti, — così da far comprendere che alla possibile trasformazione su detta egli dà solo un significato accidentale o secondario. Ricordo che la parte maggiore dei patologi moderni respinge le accennate dottrine, e sostiene come più sicura e dimostrata la derivazione fibroblastica delle cellule fisse.

E le mie osservazioni personali lo comprovano. Difatti io non sono mai riuscito di cogliere nel contenuto degli alveoli questi passaggi, nel loro lume rivestimenti epiteliali continui

e neoformazioni centrali; e invece son sempre riuscito a osservare nel polmone infiammato dell'uomo e del coniglio il movimento proliferativo fibroblastico nella sola impalcatura connettiva della parete, e lo sviluppo rigoglioso di esso anche in alveoli privi di forme poliblastiche non solo, ma anche delle comunissime cellule bianche.

Così pure la mia convinzione è diversa e lontana da quella di *Lindemann*, *Heschl*, *Cornil* e *René Marie* per i quali sarebbero gli epiteli alveolari suscettibili di trasformarsi in fibroblasti. Io so bene che *Kundrat*, *Ranvier*, *Graser*, *Roloff*, *Cornil*, *Vermorel*, *Duval* sostennero che dagli epiteli o endoteli di rivestimento delle sierose potessero derivare cellule connettive; che queste in modo analogo vennero derivate da *Wagner*, *Baumgarten*, *Raab*, *Riedel*, *Waldeyer*, *Pick* ecc., dagli endoteli dei vasi sanguigni, e da *Recklinghausen* dagli endoteli dei vasi linfatici. Ma chi oggidì vi acconsente?

E come nel nostro caso particolare, si può pensare a una partecipazione degli epiteli nella produzione fibroblastica se nella struttura, nella disposizione, nei rapporti del connettivo neoformato nulla che l'appoggi sicuramente si può rilevare? Se quasi sempre gli epiteli si presentano o in degenerazione torbida o infiltrati di grasso o vacuolizzati e spesso in detrito, e quindi in condizioni incompatibili con un atto di sana, di rigogliosa vitalità quale è quello della proliferazione?

E come possono essere confusi con fibroblasti embrionali gli epiteli talora schiacciati e quindi alquanto allungati a forma di fuso, se continuano a conservare il loro caratteristico nucleo grosso, rotondo, pallido, il loro protoplasma alterato e debolmente pirinofilo? E quando manca anche la possibilità della compressione per la presenza di uno spazio libero tra parete e contenuto, come deriverebbero dagli epiteli larghi e poliedrici quelle forme cellulari lunghe e sottili? E come si ritiene prova favorevole all'ipotesi la quasi costante presenza delle cellule fusate alla periferia dell'essudato fibrinoso, se la medesima può provare anche la derivazione di dette cellule dagli elementi connettivi della vicina parete, se i fibroblasti si trovano numerosi anche nell'interno?

E le fibre connettive, le fibrille elastiche, i vasi capillari della neoformazione più progredita donde deriverebbero?

La mia convinzione è più vicina, ma pur diversa da quella di *Aldinger* e di *Molly Herbg*, per i quali la proliferazione inizierebbe con le solite modalità nel connettivo costituente le pareti dei bronchi, solleverebbe l'epitelio, lo staccherebbe e poi a poco a poco si avanzerebbe negli infundiboli, e quindi nei lumi alveolari, e passerebbe anche di alveolo in alveolo mediante i porocanali di *Cohn* e anche (*Aldinger*) mediante usura delle pareti alveolari. In appoggio alla loro ipotesi fanno valere gli Autori, la presenza di masse connettive nel lume bronchiale, la fusione intima fra quelle e la parete dei bronchi per mezzo di fibre connettive e di vasi sanguigni; il constatabile progredire delle masse in alveoli, la presenza di connettivo neoformato libero nel lume di questi ultimi. Nessun altro osservatore, però, ebbe modo di constatare l'enunciato più caratteristico e importante e anche così complicato degli Autori, e cioè l'invasione degli alveoli pel connettivo bronchiale.

Ad ogni modo, ammettendolo, si dovrebbe per necessaria conseguenza ammettere lo sviluppo di connettivo in uno spazio ampio e vuoto, il che sarebbe per lo meno un fatto insolito in patologia, essendo noto che il connettivo per proliferare ha bisogno di un ambiente preparato ed adatto, di una impalcatura di sostegno e di guida. Si dovrebbe negare l'influenza dello stimolo esercitato sul connettivo dal contiguo e denso essudato fibrinoso, il quale certo nei bronchi non persiste a lungo come negli alveoli per la facilità con cui viene espulso, mentre la maggioranza degli Autori la sostengono, pur ritenendola mediocre e indiretta. Si dovrebbero trovare esclusivamente o preferibilmente negli alveoli attigui ai bronchi neoformazioni più mature e rigogliose, ma il reperto fa difetto. Dovrebbero, sopra tutto, mancare tutti i dati numerosi che depongono per la partecipazione attiva delle pareti, fra i quali ricordo (più per opporla a uno degli argomenti citati dagli AA. in loro favore che per ritenerla la prova meglio dimostrativa) la fusione intima del connettivo neoformato

con la parete. Tutt'al più si potrebbe consentire nell'ammettere (e alcuni casi da me osservati mi inducono ad accordarlo) che i bronchi partecipino all'induramento per la frequente iperplasia del connettivo che sta a loro d'intorno e anche della loro propria parete, che le neoformazioni sviluppatesi negli alveoli contigui ai bronchioli, crescendo, vadano a invadere gli infundiboli, si attacchino alle pareti dei finissimi bronchi. Così meglio verrebbe seguìta la legge fisiologica, secondo la quale i giovani tessuti in crescenza tendono a espandersi in misura più rapida e rigogliosa verso là dove trovano spazio più libero e resistenze più lievi. A questo concetto si avvicina, in vero, anche il *Ribbert* quando, nel commentare i lavori che si riferiscono al nostro argomento, pur sostenendo i reperti della sua allieva *Molly Herbig*, dice che anche le pareti possono fornire elementi pel nuovo connettivo, e che probabilmente la interpretazione diversa deriva dalla mancanza di una determinazione o delimitazione netta tra fini bronchioli, infundiboli e alveoli, venendo spesso confuse pareti sottili rivestite da bassi epiteli cilindrici con pareti alveolari e viceversa pareti più grosse rivestite da epiteli piatti con pareti bronchiali.

La mia convinzione più ancora si avvicina a quella di *Cohn*, il quale fa derivare la neoformazione endo-alveolare dal connettivo iperplastico della pleura e dei setti interlobulari. Ad appoggio del suo parere riferisce: che l'iperemia flogistica e l'iperplasia della pleura e dei setti nell'induramento non mancano quasi mai, mentre mancano spesso nelle pareti alveolari; che le neoformazioni endo-alveolari sono in modo speciale numerose e sviluppate in vicinanza della pleura e dei setti; che esse non sono in connessione intima con le pareti degli alveoli; che i fili connettivi i quali sembrano talora congiungerle passano attraverso la parete per fessure particolari; i *porocanali*; e che appunto attraverso i porocanali e sulla guida dei fili di fibrina avviene l'invasione degli alveoli per opera dei fibroblasti provenienti dalla pleura e dai setti.

Ora io mi accordo col *Cohn* nel ritenere non frequente

l' assenza della iperplasia della pleura e dei setti; nel ritenere che talora la neoformazione connettiva possa derivare da quelle parti dell' organo, ma non generalizzo e tanto meno escludo l' intervento attivo delle pareti. Non si potrebbe comprendere altrimenti (volendo solo enumerare gli argomenti negativi) come avvenga spesso che proprio gli alveoli vicini o contigui alla pleura e ai setti ingrossati manchino di neoformazione connettiva; come queste invece sieno numerose nei più lontani; come quivi presentino caratteri di più avanzato sviluppo; come la neoformazione proliferi in un gruppo isolato di due o tre alveoli talora anche ad un solo lato del setto iperplastico o normale; come avvenga che uno stimolo agisca elettivamente sul connettivo della pleura e dei setti e non su quello delle pareti; come i fili connettivi non di raro a considerevole diametro riescano a passare per le fessure poriformi, e per qual meccanesimo si compia il lungo, difficile, complicato progredire dei fibroblasti da origini così lontane.

La mia convinzione infine collima con quella di *Kalden*, *Bormann*, *Vogel*, per limitarmi ai più recenti. Sarebbe lungo e superfluo ch' io ripetessi qui per esteso i numerosi reperti negativi e positivi che inducono a preferirla siccome la più esatta e per contrario le obbiezioni e le dottrine che le si oppongono e gli enunciati che le sostengono. Qualcuna di queste ultime (dottrina di *Cornil*, *Lindemann* ecc.) non può resistere a una severa indagine critica, poichè o manca di basi scientifiche sperimentali sicure o le possiede troppo scarse ed esigue. Altre (dottrine di *Molly Herbig*, *Aldinger*, *Cohn*) provengono bensì da una concezione originaria giusta, ma peccano di rigorismo sistematico, di complicazioni esplicative e scarseggiano di reperti indipendenti che le comprovino. Di qui si comprende anche la non salda validità delle obbiezioni derivanti e la pronta efficacia con cui si possono respingere. Quando si può vedere nell' inizio del processo neoformativo connettivale la parete dell' alveolo ricca di fibroblasti embrionali o giovani e di grandi fagociti, congesta e infiltrata di leuco e linfociti, quando in seguito si possono

vedere i fibroblasti avanzare nel lume dell'alveolo e disporsi in guise diverse conservando contatto con la parete; e le neoformazioni via via crescenti e maturanti restare congiunte con la parete per basi larghe o strette costituite di fibroblasti, di fibre connettive ed elastiche, di vasi sanguigni; quando nel tempo istesso il lume è vuoto o nell'essudato contenutovi si contano rare cellule sanguigne, e gli epiteli si mostrano staccati, degenerati e disfatti, e i setti e le pareti dei bronchi e la pleura quasi normali; e si hanno presenti i lavori di *Reincke*, di *Nikiroff*, di *Ballance*, di *Bard*, di *Marchand*, di *Gräwitz*, di *Ziegler*, di *Foà* i quali tutti concordi stabiliscono che i fibroblasti derivano esclusivamente da preesistenti fibroblasti e da cellule fisse; che nuovo connettivo non si forma che da preesistente connettivo, non so comprendere come si voglia e si possa cercare in altri elementi o in altre parti dell'organo infiammato l'origine della neoformazione endo-alveolare. Le pareti possono presentarsi non iperplastiche intorno a una neoformazione già progredita, è vero, ma la proliferazione è diretta particolarmente verso il lume. Tra parete e neoformazione può esistere spazio libero, è vero, ma chi può escludere una causa artificiale? chi può negare qualche congiunzione senza una serie completa di tagli?

La proliferazione connettiva può passare da alveolo ad alveolo attraverso i porocanali, è vero; ma perchè assegnarle significato oscuro, quando risulta chiaro ch'essa null'altro rappresenta che filiforme congiunzione tra varî turaccioli connettivi contigui? Dai setti e dalle pareti dei bronchi possono protrudere dei bottoni connettivi, è anche vero; ma perchè riconoscere in essi la sorgente prima e unica del processo, quando molteplici reperti indiscutibili si oppongono?

Con questi fatti e con questà interpretazione certo assai meglio si accorda la dottrina relativa alla genesi eziologica del processo oggidì prevalente, per cui il fattore primo e diretto è l'infezione attenuata diplococcica pura o mista (associazione col bacillo di *Friedländer*, con lo streptococco, col bacillo di *Koch*), mentre gli altri (persistenza della fibrina (*Kalden*), ingorgo dei linfatici, concomitanza di pleuriti croni-

che adesive (*Marchand*); esaurimento dell' organismo e quindi alterazioni dei componenti elementari del sangue) vengono riconosciuti solo come fattori predisponenti e coadiuvanti.

Note bibliografiche.

ALDINGER, Zur Histologie der indurirenden fibrinösen Pneumonie. (Aus dem pathol. anat. Institut zu Erlangen, 1894, Munch. med. Wochen).

AMBURGER, Ueber Lungencirrhose. (Deutsches Archiv für klinische Medicin, Bd. XXXIII, 1883).

AUFRECHT, Die Lungenentzündungen. (Spec. Pathologie u. Therapie von Nothnagel, Bd. XIV, Theil. II, 1899).

BORMANN, Beiträge zur Kenntniss der Lungen induration. I. D. Göttingen, 1896.

CORNIL et RENÉ MARIE, Sur la Pleurésie et la Pneumonie aigue fibrineuse de l'homme. (Archives de médecine expérim., Bd. IX, 1897).

COHN, Zur Histologie der indurirenden fibrinösen Pneumonie. (Aus dem pathol. anat. Institut zu Erlangen, Münch. med. Wochenschr., 1903).

DIONISI, Sull' induramento polmonare consecutivo a polmonite cruposa. (Lo Sperimentale, fasc. VI, 1903).

FRÄNKEL, Klinische u. anatomische Mittheilungen über indurative Lungenentzündung. (Deutsche med. Wochen., 1894).

FOÀ, Sulla produzione cellulare nell'infiammazione ecc. (Accad. R. Scienze, Torino, 1902); Sulla infiammaziene interstiziale. (Atti Accad. Reale delle Scienze. Torino, Vol. XXXII).

KAHLDEN, Ueber die Ursachen der Lungen induration nach croupöser Pneumonie. (Ziegler's Beiträge, Bd. XIII, 1893).

IOSEPHSOHN, Ueber den Ausgang der Pneumonie in Induration. (Deutsch. Archiv für klin. med., 1884).

MARCHAND, Der Process der Wundheilung, Stuttgart, 1901; Ueber den Ausgang der Pneumonie in Induration. (Virchow's Arch., 1882).

MARCHIAFAVA, Sopra due esiti rari della polmonite fibrinosa acuta (Rivista Clinica, 1882); Sull' induramento del polmone consecutivo alla polmonite cruposa. (Ivi, 1884).

MAXIMOW, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche ecc. (Ziegler's Beiträge, 1902); Weiteres über Entstehung ecc. (Ibidem, 1903); Ueber entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weissen Ratte ecc. (Ibidem, 1904).

MOLLY HERBIG, Beiträge zur Histogenese der Lungen induration. (Virchow's Archiv, Bd. CXXXIV, 1894).

RIBBERT, Zur Anatomie der Lungenentzündungen. (Fortschritte der medecin, 1894).

VOGEL, Zur Histologie der Pneumonia fibrosa chronica. (Ziegler's Beiträge, 1900).

WAGNER, Beitrag zur Kenntniss der subacuten und chronischen Pneumonie. (Deutsches Arch. für Klin. Med.. 1883).

WORONICHIN, Sitzungsberichte der K. Akademie zu Wien, 1868.

ZIEGLER, Ueber entzündliche Bindegewebsneubildung. (Centralblatt für Algemeine ecc., 1902).

Spiegazione delle tavole.

Figura 1. — Alveolo polmonale appartenente a un focolaio infiammatorio determinato nel polmone del coniglio col bacillo di Friedländer — nella parete numerosi fibroblasti (*a*) giovanissimi, qualcuno in mitosi — nel lume accanto alla parete numerosi fibroblasti proliferati (*b*) — pure nel lume grossi fagociti connettivi (*c*) — linfociti (*d*) — plasmacellule immature (*e*) — epiteli sfaldati e degenerati (*f*).

Figura 2. — Alveolo di polmone colpito da pneumonite franca (Caso 1°) con nella parete capillari iperemici (*a*) — fibroblasti giovanissimi c) — grossi fagociti (*d*) — plasmacellule (*e*) — linfociti (*f*). — Nel lume accanto alla parete fibroblasti proliferati (*g*) — globuli rossi (*h*) — leucociti (*i*) — grossi fagociti (*m*) — plasmacellule immature (*n*).

Figura 3. — Due alveoli polmonali appartenenti al Caso divisi da una parete ispessita (*a*) — da cui protrudono verso i lumi appendici di nuova formazione (*b*). — Nel lume fibrina (*c*) — globuli rossi (*d*) — linfociti (*e*) — epiteli sfaldati (*f*).

Figura 4. — Appendice parietale del caso precedente e fortissimo ingrandimento — è costituita di connettivo fibrillare ben nucleato, giovane (*a*) — di fibroblasti in vario periodo di sviluppo (*b*) — di linfociti (*c*) — di grossi fagociti (*d*) — di plasmacellule (*e*) — di vasi congesti (*f*).

Figura 5. — Figura riassuntiva di un alveolo a parete ispessita costituita di connettivo fibrillare discretamente nucleato (*a*) — di linfociti (*b*) — leucociti (*c*) — plasmacellule (*d*) — capillari sanguigni (*e*). — Dalla parete protrude nel lume la neoformazione connettiva endoalveolare — in essa fibroblasti specialmente giovani alla base (*f*); — linfociti (*g*) — plasmacellule (*h*) — capillari congesti (*i*) — detriti fibrinosi (*m*) — nel lume rimanente detriti fibrinosi (*m'*) – globuli rossi (*n*) — leucociti (*o*) – linfociti (*p*) — grossi fagociti (*q*).

Figura 6. — Parete alveolare con fibrille elastiche (*a*) – e con neoformazione endoalveolare pure fornita di fibrille (*a'*) in rapporto con le prime.

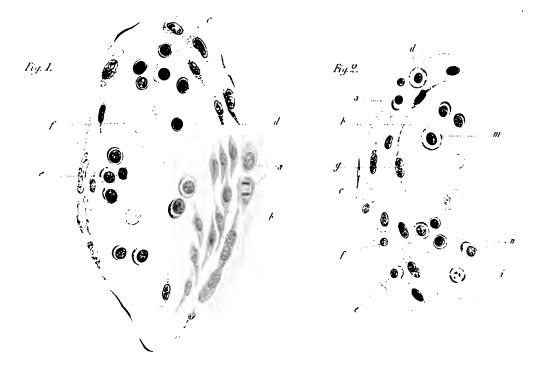



Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

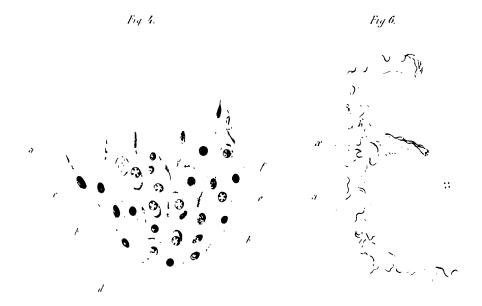
Ghedini — *Sull'origine del connettivo ecc..*

Baroni dis.

Fig. 5.

Fig. 4. Fig. 6.

Ghedini — *Sull'origine del connettivo ecc.*

Baroni dis.

[Dal R. Istituto d'Igiene di Firenze, diretto dal prof. G. Roster].

IL "TACHIOLO" QUALE DISINFETTANTE DELLE ACQUE POTABILI.

Nota dei dottori G. FOÀ aiuto, e A. CORSINI assistente.

Gli splendidi risultati ottenuti dal *Paternò* e *Cingolani* [1] col tachiolo, nella sterilizzazione dell'acqua Marcia di Roma, anche se, a scopo sperimentale, fortemente inquinata con acqua di fogna, ci avevano indotto a studiare l'azione di questo composto sulle acque di Firenze. Era nostro proposito, trovare la percentuale necessaria alla completa sterilizzazione dell'acqua del condotto e dei nostri pozzi; se non che, i risultati ottenuti sono stati disgraziatamente così diversi da quelli che ci attendevamo, da farci ritenere oggi non priva di interesse, la pubblicazione di questa breve nota.

La tecnica da noi usata, differisce da quella degli autori sopracitati, in quanto con essa si verifica la sterilizzazione avvenuta o meno, sopra una quantità di acqua molto maggiore di quella che si può adoprare col metodo delle seminagioni in piastre. Raccoglievamo a tale scopo, in matracci sterilizzati, 100 cc. di acqua, ad essa aggiungevamo la quantità di tachiolo [2] necessaria per ottenere la percentuale che volta volta volevamo sperimentare. Ciò, si comprende, facevamo avendo somma cura che il disinfettante venisse in contatto con tutta quanta la parete del matraccio e anche del

(1) Paternò e Cingolani, *Nuovo processo di disinfezione delle acque potabili.* (Archivio di Farmacologia sperimentale e scienze affini. Roma, anno 1993, vol. II, fasc. X, XI, XII).

(2) Il tachiolo di cui ci siamo serviti, ci fu fornito dalla Ditta C. Erba.

tappo, onde fossero trasportate via fino le più minute goccie di acqua che potevano essere rimaste aderenti alla superficie del matraccio stesso. Quindi, dopo periodi di tempo diversi, aggiungevamo 10 cc. di una soluzione sterilizzata di peptone al 10 °/₀ col 5 °/₀ di cloruro di sodio, in modo da ottenere in totale una soluzione acquosa di peptone all'1 °/₀. I matracci venivano poi messi in termostato a 37°. Non abbiamo proceduto alla neutralizzazione del tachiolo prima di aggiungere la sostanza nutritiva, poichè ci siamo attenuti a quanto in proposito riferiscono *Paternò* e *Cingolani*, e cioè che i cloruri contenuti generalmente nelle acque potabili, sono in proporzioni tali da neutralizzare tutta la quantità di tachiolo suscettibile di neutralizzazione, tanto più che le acque di Firenze, contengono cloro in quantità abbastanza elevata. Inoltre nell'aggiungere la sostanza nutritiva, veniva ancora aumentato, ed in proporzione non indifferente, il cloro che entra a fare parte del miscuglio.

Siamo partiti, per le nostre esperienze, dalla percentuale minima data dagli autori, cioè 1 : 500,000 (0,002 °/₀₀), percentuale che secondo la tavola VI *bis* del lavoro citato, dà, dopo ¹/₂ ora di contatto, una sterilizzazione quasi completa dell'acqua Marcia addizionata del 2 °/₀ di acqua di fogna. Speravamo con ciò, di avere una sterilizzazione completa dell'acqua del nostro condotto, trovandosi questa certamente in condizioni migliori di quella in tal modo inquinata. Facciamo osservare che questa tavola VI *bis*, è quella che ha maggior valore e maggiore interesse per noi, poichè comprende esperienze in cui per la seminagione fu adoprata una quantità di acqua più grande che in tutte le altre, e cioè sino a 10 cc. Orbene, a noi è accaduto nelle 5 esperienze fatte con tale proporzione di tachiolo che, lasciando questo in contatto con l'acqua 30 e 60 minuti, si è verificato l'intorbidamento del mezzo nutritivo, 4 volte dopo 48 ore, 1 volta dopo 24 ore. Con la percentuale di 1 : 400000 (0,0025 °/₀₀) di tachiolo, e sempre per un contatto di ¹/₂ ora, gli autori ottennero la sterilizzazione completa dell'acqua Marcia con la solita aggiunta del 2 °/₀ di acqua di fogna; noi, in 13 esperienze, abbiamo avuto

intorbidamento nelle 24 ore, se il contatto non sorpassava i 10 minuti, e costantemente intorbidamento nelle 48 ore, anche se il contatto era stato mantenuto per 30 e 60 minuti.

Sorse in noi anche il dubbio, che la soluzione di tachiolo all'1 °/₀₀ adoperata, potesse, col passare dei giorni, essere andata incontro a qualche alterazione, quantunque le soluzioni di fluoruro d'argento siano abbastanza stabili, e per ciò la rinnovammo, ottenendo però anche con quest'ultima, identici risultati.

E risultati perfettamente identici abbiamo avuto sperimentando (30 esperienze), con durata di contatto dai 15 ai 60 minuti, percentuali di tachiolo progressivamente maggiori, cioè di 0,003 $^{o}/_{oo}$, 0,004 $^{o}/_{oo}$, 0,005 $^{o}/_{oo}$, 0,006 $^{o}/_{oo}$, 0,008 $^{o}/_{oo}$, 0,009 $^{o}/_{oo}$, e finalmente 0,01 $^{o}/_{oo}$, ossia l'1 : 100000, quantità sufficiente per sterilizzare completamente, dopo $^{1}/_{2}$ ora di contatto, secondo le esperienze del *Paternò* e *Cingolani*, l'acqua Marcia aggiunta del 15 $^{o}/_{o}$ di acqua di fogna, acqua quindi enormemente più contaminata della nostra. Infatti l'acqua del condotto da noi esaminata, conteneva circa 570 germi per cc. (conteggio fatto in 8^{a} giornata), mentre l'acqua Marcia suddetta, aggiunta del 15 $^{o}/_{o}$ di acqua di fogna, dette agli autori una quantità approssimativa di germi uguale a 100000 per cc.; ed anche quando l'aggiunta di acqua di fogna fu solo del 2 $^{o}/_{o}$, la quantità di germi variò fra i 25115 e i 28800 per cc., sempre in 8^{a} giornata.

E che la quantità maggiore di microrganismi contenuti in un'acqua necessiti una maggiore quantità di disinfettante per la sua sterilizzazione, come del resto poteva *a priori* essere ammesso, apparisce anche dalle poche esperienze da noi fatte sopra un'acqua di pozzo [1], dove l'intorbidamento si

[1] L'esame chimico sommario di quest'acqua, ci dette:

Durezza totale	(in gr. fr.)	37°
» temporanea	»	19°
» permanente	»	18°

Cloro — 5.825 per 100000 (*Volhard*).
Sostanze organiche (0 cons.) — 0.0768 per 100000.
Ammoniaca — assente.
Anidride nitrosa — tracce minime.
Anidride nitrica — abbondante.

È probabile che anche la diversa composizione chimica dell'acqua abbia importanza per la maggiore o minore efficacia del tachiolo.

verificò sempre prima delle 24 ore per un contatto di 60 minuti ed una quantità di tachiolo uguale a 0,003 ‰, mentre nelle esperienze analoghe fatte coll'acqua del condotto, l'intorbidamento si osservava quasi sempre tra le 24 e 48 ore. Infatti quest'acqua di pozzo, in cui il conteggio delle colonie fu dovuto tralasciare in 3ª giornata per causa dei numerosi fluidificanti, contava circa 1446 germi per cc.

Nè è da ritenersi che i risultati sfavorevoli da noi ottenuti, possano ripetere la loro causa dal fatto, che esistano nell'acqua di Firenze microrganismi molto resistenti, a differenza di quelli contenuti nell'acqua di Roma in tal modo inquinata, poichè gli autori stessi hanno costantemente verificato in questa, la presenza del *bacillus subtilis.*

Non abbiamo creduto di dovere superare la percentuale dell'1 : 100,000, perchè al disopra di essa, l'acqua comincia ad assumere, come avvertono anche gli autori, un sapore stittico; e nella pratica disinfezione dell'acqua è di massima utilità, tolti casi particolari, che essa non prenda speciali gusti. Accenneremo del resto, che in 3 esperienze fatte colla percentuale 1 : 50,000, e con azione di 60 minuti, abbiamo avuto intorbidamento tutte e tre le volte, dopo circa 48 ore.

Avevamo contemporaneamente iniziate ricerche sul potere disinfettante del tachiolo, rispetto ai principali microrganismi patogeni che possono trovarsi nell'acqua, ed a questo scopo avevamo cominciato dal *bacterium coli*, come quello che quasi costantemente è isolabile dalle acque di pozzo di Firenze. Perciò, ad una emulsione diluita di agar cultura di 24 ore di questo bacillo in acqua stillata sterilizzata e addizionata di una piccola quantità di soluzione di NaCl, abbiamo aggiunto tachiolo nelle proporzioni rispettivamente di 0,003 ‰, 0,005 ‰ e 0,01 ‰, ossia l'1 : 100,000. Dopo 1 ora di contatto abbiamo fatto isolamenti in gelatina in scatole del *Petri*. Già dopo 24 ore abbiamo notato abbondante sviluppo. Dalla tavola VIII del lavoro citato, risulta invece che basta lo 0,25 : 100,000 per ottenere la sterilizzazione completa di acqua contenente

bacterium coli. Non abbiamo perciò creduto di dovere continuare le nostre ricerche in questo senso. Solo però, al fine di vedere se in assenza di cloruro di sodio e di altri sali, il fluoruro d'argento potesse esercitare più efficacemente la sua azione, abbiamo voluto ripetere queste stesse esperienze emulsionando il *coli* in acqua stillata sterilizzata, adoperando le stesse percentuali di tachiolo. Dopo un contatto, al solito, di 1 ora, abbiamo fatto: in una prima serie, direttamente semine in gelatina in scatole del *Petri;* in una seconda serie altre semine, previa neutralizzazione (per quanto è possibile, come fu detto) del disinfettante, per mezzo del cloruro di sodio. I risultati ottenuti sono che tanto nella prima, quanto nella seconda serie, le scatole del *Petri* rimasero perfettamente sterili anche dopo 8 giorni d'incubazione.

* * *

Per quello che riguarda le acque potabili, il tachiolo ha indubbiamente una certa azione disinfettante, poichè l'intorbidamento del brodo avviene con ritardo, e perchè nelle piastre di agar che abbiamo fatto per controllo secondo quanto fecero *释Paternò* e *Cingolani*, si può osservare che, se non tutte, almeno alcune rimangono sterili dopo seminagione di 1 cc. di acqua, e che anche in quelle dove si ha sviluppo, la quantità delle colonie è piccola. Questo potere disinfettante del tachiolo però, secondo le nostre esperienze, è per le acque potabili molto inferiore a quello indicato dagli autori suddetti.

Il potere disinfettante del fluoruro d'argento, non sembra che aumenti, almeno entro i limiti delle nostre esperienze, coll'aumentare della dose e della durata del contatto al di là di 15 minuti. Quest'ultimo fatto poteva essere dedotto anche dai risultati ottenuti da *Paternò* e *Cingolani;* infatti secondo la tavola I, con una percentuale di 0,01 $^{\circ}/_{oo}$ in un'acqua con un contenuto dai 6000 ai 20,000 germi per cc., si ha, tanto dopo

$^1/_2$ ora quanto dopo 2 ore di contatto, nell'isolamento in agar fatto con 1 cc. e dopo 8 giorni d'incubazione, 1 colonia di *bacillus subtilis* per ogni scatola. Dalla tavola VI apparisce ancora, come l'acqua potabile con un quantitativo di 1380 microrganismi per cc., presenti ancora 0-1-2 germi per cc., sia stata la durata di contatto con 0,002 $^0/_{00}$ del disinfettante, di 10, 20, 60 minuti; e nella stessa tavola noi troviamo pure, come in un'acqua contenente 958 germi per cc., l'aggiunta di 0,001 $^0/_{00}$ di tachiolo, lasci ancora vivi da 1 a 5 germi per cc., sia stata anche in questo caso la durata del contatto di 10, 30 o 60 minuti.

I risultati nostri così discordi da quelli del *Paternò* e *Cingolani*, possono in parte essere spiegati dalla sensibilità maggiore che ha il nostro metodo, poichè ricerca la persistenza dei microrganismi nella totalità dell'acqua adoperata. Infatti, usando un metodo analogo, anche lo *Schüder*, per esempio, potè dimostrare molto meno buono di quello che prima era apparso, il metodo dello *Schumburg* per la sterilizzazione delle acque potabili mediante il bromo. È vero però che alla tecnica da noi usata si potrebbero muovere due obiezioni: 1° che noi sperimentavamo solo su 100 cc. di acqua e non su 1000 come gli autori; 2° che nel mezzo nutritivo formato rimaneva la totalità del tachiolo aggiunto, sia pure neutralizzato per quanto è possibile dai cloruri contenuti nell'acqua e nella soluzione concentrata di peptone. Ma ambedue questi fatti potevano avere influenza solo nel senso di fare apparire i risultati migliori di quello che realmente fossero; e certo nel caso di risultati favorevoli avremmo disposto le nostre esperienze in modo da renderle più esatte, aumentando la quantità dell' acqua in esame e cercando di diluire il disinfettante, data l'impossibilità di toglierlo completamente.

Per ultimo, facciamo ancora notare, che i fatti da noi osservati furono ottenuti sperimentando su acque certamente migliori di quella con aggiunta di acqua di fogna, su cui sperimentarono *Paternò* e *Cingolani;* migliori, sia dal punto di vista biologico, come risulta dai dati su esposti, sia anche

dal punto di vista chimico, giacchè l'esame sommario dell'acqua del nostro condotto ci ha fornito i seguenti risultati:

Durezza totale. . . . . . . (in gr. fr.) 19°
Durezza temporanea . . . » 10°,5
Durezza permanente . . . » 8°,5
Cloro — 1,775 per 100,000 (*Volhard*).
Sostanze organiche (0 cons.). 0,04 per 100,000.
Ammoniaca, assente.
Anidride nitrosa, assente.
Anidride nitrica, tracce.

Firenze, Giugno 1904.

RENDICONTI

DELLE

ADUNANZE DELL' ACCADEMIA MEDICO-FISICA FIORENTINA

Resoconto sommario delle sedute.

Adunanza pubblica del dì 26 Maggio 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente*.

Sono presenti i Soci: BANTI, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CAPEI M., CELONI, CHIARUGI, DADDI, DEL GRECO, FRANCIONI, GIUNTOLI, GUERRINI, LENZI, LEVI, LUGARO, LUSTIG, MYA, NESTI G., OREFICI, PEREYRA, PICCHI, POLVERINI, RADAELI, SALAGHI, STORI, TANZI, TIBERTI.

Levi. — *Sull'origine delle cellule sessuali.* (Non è pervenuto il manoscritto).

R. Rebizzi. — *Sulla struttura della guaina mielinica.* (Con proiezioni di microfotografie).

L'A. con un metodo fondato sulla azione riducente che l'aldeide formica esercita sulla soluzione ammoniacale di nitrato d'argento, giunge a rilevare la medesima struttura della guaina mielinica che con minore esattezza ed evidenza era stata già rilevata con molti altri metodi e che aveva dato luogo a interpretazioni contradittorie.

La guaina mielinica è divisa in segmenti cilindro-conici. Le connessioni fra questi avvengono mediante l'incastro dell'estremo assottigliato di uno dentro uno slargamento a calice di quello prossimo. L'estremo assottigliato si continua a tutta sostanza col fondo dello slargamento e l'orlo di questo con la base del detto estremo. Sul corpo dei segmenti si ha una struttura reticolare a larghe maglie; a maglie finissime sugli estremi assottigliati e su quelli slargati a calice. In corrispondenza degli strozzamenti di *Ranvier* i segmenti si incontrano sempre per mezzo di due estremi assottigliati a traverso due segmenti di sfera i quali si toccano per la faccia convessa, sono rivestiti da reticolo

sottile e dal lato opposto alla faccia convessa si continuano col corpo del segmento. In corrispondenza di essi strozzamenti la colorazione è sempre assai più intensa che altrove.

Tranne quest' ultimo fatto di cui anzi appare il contrario, nei nervi coloriti in massa mediante l'acido osmico dopo la fissazione con formolo oppure coloriti a fresco, si ha un reperto analogo purchè si ottengano colorazioni debolissime. Appare cioè tinta debolmente una simile struttura reticolare la quale però ha i tramezzi molto più grossi. Ma spesso appare assai intensamente colorata una massa contenuta nelle maglie del reticolo.

L'A. dimostra anzitutto, col riferire i reperti ottenuti mediante le diverse direzioni dei tagli, che non si tratti di una rete situata nella guaina mielinica ma che quest' ultima sia costituita da tanti alveoli dei quali coi detti metodi si colorano le pareti. Esclude che queste sieno costituite da neurocheratina. Siccome poi il suo metodo non colorisce le sostanze grasse, è indotto a credere che nella guaina mielinica colorisca l'unica sostanza che non appartiene ai grassi, la colesterina e che questa perciò costituisca la parete dei detti alveoli. Dai reperti ottenuti con la colorazione all' acido osmico risulta poi che delle altre due sostanze che compongono la mielina, cioè lecitina e protagone, le quali sono affini ai grassi, quella che ha maggiore elettività per la colorazione con l'acido osmico sia contenuta negli alveoli, quella che la ha minore contribuisca alla formazione delle pareti insieme alla colesterina. Per l'uso di un altro metodo risulterebbe poi che in queste si trovi anche una piccola quantità di protoplasma.

Se tale ripartizione dei costituenti della mielina preesista o si formi per opera dei reagenti ora non è possibile decidere, nè data l'ipotesi che preesista, contro la quale non si ha alcun argomento, è possibile indagare il significato.

L'A. nel riferire i suoi reperti ha descritto tutte le forme, le quali sono esclusive, che i segmenti possono presentare, allo scopo di potere in seguito occuparsi delle leggi che regolano la forma e l'origine di essi, come pure la loro lunghezza. Ha descritto minutamente altri dettagli che gli serviranno a studiare le incisure di *Schmidt-Lantermann*, la topografia della mielina nella fibra, la eventuale differenza fra uno strato esterno e uno interno della mielina, il protoplasma esistente nella fibra, ecc. Infine rimarrà a studiare, perchè sia più intensa la colorazione in corrispondenza degli strozzamenti di *Ranvier*, se per un maggiore accumulo che ivi si abbia di colesterina, o per altro, la qual cosa può avere importanza nell' indagine del significato di tutti i reperti. Si occuperà poi dei nervi patologici.

Chiarugi domanda al dott. *Rebizzi* che concetto si è fatto degli imbuti del *Golgi* con queste sue ricerche.

Rebizzi crede che non abbiano nulla che vedere con le forme da lui descritte perchè restano costantemente scolorati.

Prof. Burci. — *Gastroenterostomia in una bambina di 9 anni per stenosi pilorica acquisita.*

Presento una bambina operata sei mesi addietro di gastroenterostomia posteriore per una stenosi pilorica, che avevala ridotta in pessime condizioni. Lo stato attuale florido dimostra quanto grande sia il benefizio che essa ha ritratto dalla operazione da me eseguita. Basti sapere che dopo due mesi era aumentata di cinque chilogrammi di peso.

Il collega *Mya*, che consegnavami la piccola inferma per la cura chirurgica, ha fatto oggetto questo ed altri tre casi di bambini con stenosi pilorica acquisita per la interpretazione patogmetica, quindi io non tocco questo argomento. Mi limito a rilevare la importanza del mio caso: 1° perchè fu possibile riscontrare nell' atto della operazione i segni anatomici evidenti di una pilorite e peripilorite, formando così dei dati certi in appoggio della interpetrazione data alla patogenesi di questa stenosi pilorica; 2° per il resultato ottenuto.

La bambina sopportò benissimo la operazione ed in poco tempo rifiorirono le sue condizioni generali.

È importante la relativa innocuità di una operazione così grave in un soggetto molto giovane e reso maggiormente fragile dalla malattia sofferta, durata 2 anni, che ne aveva alterata grandemente la nutrizione. Ritengo che il resultato operatorio sia da attribuirsi in gran parte, anche in questo caso, alla rapidità della esecuzione, per raggiungere la quale mi valsi (come del resto è mia abitudine) senza inconvenienti del bottone del *Murphy* n. 3.

Mya nota come nei bambini siano molto più frequenti le stenosi piloriche congenite e come le acquisite per gastriti e ulcerazioni pregresse siano rarissime.

La bambina operata dal prof. *Burci* fu seguita per 8 anni prima dell' operazione.

Quando entrò in clinica il primo anno potè migliorare e uscire in buone condizioni di peso e funzionalità gastrica.

Tornò poi assai peggiorata e non essendosi ottenuto miglioramento di sorta dalla cura medica si suppose che dalla semplice stenosi pilorica si fosse giunti alla peripilorite. Nei bambini i disturbi della stenosi pilorica sono gravemente nocivi per l'accrescimento e per questo il chirurgo deve intervenire subito.

Prof. C. Pellizzari. — *Applicazione del metodo di Finsen alla cura di una ulcerazione sifilitica tardiva.*

L' ammalata che l' O. presenta è sifilitica da 10 mesi. La malattia ha avuto fino dal suo inizio un decorso piuttosto grave: dopo aver presentato una adenite a tipo strumoso che è venuta a suppurazione, la paziente è andata incontro, in coincidenza col comparire delle prime

manifestazioni generali, ad un grave deperimento accompagnato da cefalee intense, da dolori diffusi, da perdita di capelli, ecc. L'eruzione cutanea ha preso presto il tipo papuloso e papulo-pustoloso; a soli 4 mesi dall'infezione si è avuta una periostite della tibia destra. Come coefficiente di gravità della malattia è anche da notare che la paziente ha presentato ripetutamente sotto la cura mercuriale una discreta albuminuria.

L'ammalata è stata curata nella clinica dermosifilopatica con iniezioni di sublimato e ioduro di potassio nei mesi di novembre, dicembre, gennaio p. p.: uscita dalla clinica senza manifestazioni specifiche, è ritornata dopo soli 15 giorni presentando una piccola ulcerazione sulla faccia estensoria dell'avambraccio destro. Si sono incominciate subito le iniezioni di salicilato di mercurio ma, nonostante la cura, la ulcerazione andò sempre allargandosi fino a raggiungere le dimensioni di una moneta di due soldi. Fatta ritornare la donna nell'ospedale si ripresero le iniezioni di sublimato, se ne fecero però soltanto sei, volendosi esperimentare l'azione delle applicazioni di *Finsen*.

Col piccolo apparecchio di *Lortet* sono state fatte dodici applicazioni. L'effetto è stato dei più rapidi e dei più evidenti: già dopo le prime due applicazioni il fondo dell'ulcerazione ha incominciato a ripulirsi: sotto le applicazioni successive poi l'ulcerazione si è trasformata in una piaga granuleggiante che si è avviata rapidamente alla riparazione, la quale è oggi quasi completa. L'O. ricorda di avere veduto in un altro caso di sifilide tardiva dei fatti distruttivi molto gravi ed ostinati modificarsi prontamente sotto il trattamento fototerapico da lui consigliato. Ciò gli dà argomento a sperare che il metodo di *Finsen* possa trovare un nuovo campo di utili applicazioni.

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Adunanza pubblica del dì 9 Giugno 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: Banchi, Caccia, Capei M., Celoni, Chiarugi, Daddi, Francioni, Giuntoli, Guerrini, Lenzi, Levi, Lugaro, Lustig, Mya, Orefici, Picchi, Polverini, Radaeli, Salaghi, Stori, Taddei, Tanzi, Tiberti.

Guerrini. — *Sulla funzione dell'ipofisi* (Non consegnato il manoscritto).

Lugaro. — *Una proposta di terapia chirurgica della pazzia morale.*

È noto che gli individui affetti per una ragione qualsiasi da una deficienza congenita od acquisita della funzione tiroidea sono torpidi,

lenti, pigri. Nei casi estremi il torpore va sino all'estinzione degli istinti fondamentali: negli idioti mixedematosi più gravemente affetti non si ha alcuna manifestazione della fame e della sete, e il mangiare e il bere sono quasi atti riflessi determinati dalla introduzione in bocca dei cibi e delle bevande per opera altrui, non un atto volontario. Ma nei casi più miti, che rasentano quasi la normalità, l'insufficienza tiroidea non si estrinseca che con una certa lentezza degli atti psichici, che toglie vivacità all'intelligenza, ma non armonia e correttezza.

Ma è soprattutto dal lato affettivo che questi ammalati riescono interessanti: salvo che nei casi più gravi, essi sono ben lungi dall'essere completamente apatici. La loro torpidezza affettiva verte più specialmente sui sentimenti espansivi, indice di una esuberante energia biologica, sugli istinti di predominio e di conquista, che conducono all'azione violenta, all'aggressione altrui. Invece i sentimenti di attaccamento ad altri, che scaturiscono dal senso della propria debolezza e dal bisogno di protezione, i sentimenti di simpatia, sono relativamente meglio sviluppati. Questi ammalati sono affezionati ai loro genitori, ai fratelli, alle persone che li assistono; piangono se ne vengono distaccati; sono docili e ubbidienti; quando le condizioni somatiche lo permettono, sono puliti ed ordinati nel vestito; hanno amor proprio; benchè sessualmente infantili, hanno talora qualche sentimento di pudore. Invece non presentano nessuna di quelle tendenze malvagie, che rendono la maggior parte dei bambini simili a veri criminali.

Questo quadro psicologico presenta uno spiccato antagonismo con quello che si riscontra in molti fra i così detti pazzi morali. Questi ammalati per quanto possano presentare differenze notevoli dal lato dell'intelligenza e della capacità morale, pure hanno in massima parte non poche caratteristiche comuni. Sono irrequieti, facili a trascendere, volubili, pieni di bisogni, vagabondi, progettisti senza scrupoli.

In alcuni anzi queste caratteristiche psicologiche si presentano in modo del tutto isolato e costituiscono l'intera malattia, o per dir meglio tutta l'anomalia. Sono individui di intelligenza normale, nei quali la rappresentazione etica è completa e corretta. D'altra parte non sono inaffettivi; hanno spesso un certo spirito di lealtà e di generosità cavalleresca; hanno vivo il senso dell'ingiustizia; sono incapaci di offendere un debole; sentono almeno momentaneamente la suggestione dell'autorità morale. Ciononostante per il loro temperamento impulsivo ed irrequieto sono incapaci di vivere in società.

Se a questi individui si potesse con qualche espediente terapeutico togliere questa esagerata facilità alle reazioni precipitose e violente, io credo che ciò basterebbe a ricondurli in uno stato pressochè normale, per lo meno tale da permettere loro senza pericolo la convivenza sociale e l'esercizio metodico e tranquillo di una attività professionale. E se si tien presente qual'è l'effetto caratteristico della insufficienza della fun-

zione tiroidea, che dà luogo ad una sindrome psicopatica diametralmente opposta a quella or ora presa in esame, non mi sembra ingiustificato il tentativo di correggere cogli effetti di una tiroidectomia parziale i difetti costituzionali di molti fra i così detti pazzi morali.

Per ciò si intende facilmente che la tiroidectomia non dovrebbe affatto applicarsi ai casi di criminalità che dipendono da deficienza intellettiva, ossia dall'impossibilità di misurare il valore delle azioni criminose. E neppure sarebbe applicabile a quei criminali convinti che hanno bensì un'intelligenza normale, ma sono deficienti nei sentimenti di simpatia ed eccessivi in quelli di difesa: senza esuberanze e senza impulsività, freddi calcolatori del delitto, avidi e avari, paranoicamente vanitosi, portati più all'inganno che alla violenza. La tiroidectomia parziale non si può in fondo proporre che come antidoto della impulsività e della irrequietezza costituzionale e quindi soltanto nei casi in cui queste viziose qualità sono bene evidenti.

L'operazione ideale consisterebbe nella tiroidectomia totale o quasi, ma pura, con rispetto delle paratiroidi. L'esperienza dimostra ormai senza contestazione che la soppressione della tiroide è quella appunto che produce il rallentamento dei processi nervosi e la distrofia mixedematosa, mentre la soppressione delle paratiroidi dà luogo a fatti mortali di tetania. E nelle poche autopsie di idioti mixedematosi sinora eseguite si è potuto constatare che mancava la tiroide, mentre esistevano le paratiroidi. Ora l'asportazione della tiroide, propriamente detta presenterà forse qualche difficoltà nell'uomo, data la intimità di connessione tra le paratiroidi e la tiroide. La tecnica chirurgica ci dirà l'importanza di queste difficoltà. Ad ogni modo, siccome la paratiroidectomia parziale elimina i pericoli, si potrà lasciare sul posto una quarta parte dell'apparecchio tiro-paratiroideo senza timore di gravi conseguenze e con buone speranze di risultato per riguardo alla mitigazione della funzione tiroidea.

Una prova sperimentale dell'influenza che la mutilazione di un viscere e la soppressione della funzione corrispondente possono esercitare sulla costituzione psichica ci è data dai ben noti effetti della castrazione in individui giovani. Ma di questa operazione dobbiamo ora anche per altre ragioni intrattenerci.

La castrazione è stata in questi ultimi tempi più volte proposta come misura profilattica, non solo contro la pazzia morale, ma contro ogni forma di degenerazione: e ciò nel presupposto che la degenerazione sia rigorosamente ereditaria o per lo meno lo sia tanto, da rendere la riproduzione di individui degenerati pericolosa per la società.

Ma bisogna riflettere che la castrazione nell'adulto non cancella le immagini sessuali e favorisce stati di angosciosa irrequietezza, di depressione psichica accentuatissima. L'importanza esagerata che si attribuisce alla funzione sessuale per la felicità individuale e i pregiudizi

che tra la gente rozza attirano sul castrato la commiserazione, se non addirittura il dileggio, fanno considerare l'integrità dei testicoli come un bene prezioso; il delinquente privato di questo bene per virtù di una legge riporterebbe dalla operazione soltanto un odio inestinguibile contro la società. Valida come profilassi del delitto nei discendenti, questa misura punitiva riescirebbe una vera e grave provocazione del delitto nell'individuo interessato.

Dal punto di vista morale non è affatto giustificata una mutilazione che ripugna talmente a chi deve subirla. La società deve senza dubbio difendersi e premunirsi, ma col minimo di danno per l'individuo.

La mutilazione tiroidea ha sotto tutti gli aspetti notevolissimi vantaggi sulla castrazione. L'operazione proposta non deturpa, non priva di alcuna funzione, e per conseguenza non riesce umiliante per chi la subisce.

Giuntoli. Nota che la castrazione non altera il carattere in peggio; negli stalloni si pratica per renderli utilizzabili ai servizi comuni dopo finito il periodo sessuale.

Lugaro. Crede che la differenza che si osserva fra gli effetti della castrazione fra l'uomo e gli animali stia nel fatto che l'uomo conserva la memoria del passato, che mantiene i desideri. Per questo si potrebbe forse eseguire la castrazione negli adolescenti? No, perchè gli adolescenti possono guarire dalla pazzia morale spontaneamente.

Mya. Nella proposta operazione vorrebbe si muovesse da fatti bene stabiliti cioè dal contegno psichico dei malati di atiroidismo, *Lugaro* dice che i mixedematosi hanno una attività minima ma non abolita, dice che si sono fatte, per correggere dei difetti psichici, operazioni gravi, quali la craniectomia per la microcefalia e va bene: è pure vero che i mixedematosi sono ragazzi molto rallentati nel loro sviluppo ma teme che per togliere un difetto se ne possa dare un altro quale sarebbe l'impulsività propria dei cretini.

Chiarugi. Credeva che l'O. avesse fondato la proposta sul contrasto dei sintomi: crede che se avesse una base istologica sarebbe più solida, essendo noto che esiste un rapporto fra tiroide ed apparecchio sessuale.

Mya. Nota che nei basedovici c'è bensì un'eccitabilità maggiore ma non esiste affatto la mancanza del senso morale.

Tanzi. Lugaro nel fare la descrizione del pazzo morale non ha accennato a sentimenti morali ma solo ad eccessiva eccitabilità: c'è poi forse un'anestesia morale, i pazzi morali per le proprie abitudini si formano una morale propria molto tollerante; in loro la perdita del senso morale è conseguenza dell'impulsività, se si possono rendere più lenti si ridurranno certamente più morali.

Relativamente a quanto accennava il prof. *Mya* sull'eccitabilità dei cretini, non crede sia indizio nè di collera, nè di eccessiva energia di impulsi.

Essi non si rendono ragione di quello che fanno, commettono furti, stupri, violenze solo per incoscienza.

La preferenza data alla castrazione tiroidea sulla castrazione testicolare è che realmente nella tiroide esiste una secrezione interna che nei testicoli è dubbia; l'asportazione della tiroide equivale ad una vera cura perchè è una vera malattia l'iperfunzione della medesima: la castrazione testicolare dà effettivamente un trauma fisico e psichico, ma non equivale ad una malattia.

La forma di pazzia morale sulla quale converrebbe intervenire è quella dei recidivi che passano molti e molti anni nelle carceri.

Chiarugi. Fa riserve sulla struttura e funzione di secrezione interna dei testicoli che in questi ultimi tempi specialmente si va molto chiarendo.

In quanto alla gravità dell'operazione la crede molto maggiore nella tiroidectomia che nella castrazione.

Tanzi. Non ha affermato la mancanza di secrezione interna del testicolo ma solo ha accennato al dubbio esistente su questa di fronte alla certezza di quella tiroidea.

Stori. Domanda se negli operati di tiroidectomia l'O. abbia osservati cambiamenti notevoli di carattere.

Lugaro. Risponde che nella letteratura sono descritti molti casi di forte depressione psichica in seguito a castrazione. Per le altre osservazioni che sono state fatte sulla sua proposta dice che nella pazzia morale non esiste una patogenesi unica: è ammissibile e possibile l'ipotesi dell'ipertiroidismo. Nota che il basedovico e il pazzo morale sono affini: i basedovici sono irrequieti, talvolta impulsivi, nel pazzo morale l'impulsività ha carattere difensivo, nel basedovico si nota impulsività in tutti gli atti della vita. Si crede che le alterazioni anatomiche di questi malati consistano in un iper-tiroidismo con ipo-paratiroidismo.

Il pazzo morale è in parte un prodotto di sè stesso e in parte della società; è possibile osservare dei pazzi morali non deficienti dal lato rappresentativo come è possibile osservare dei criminali molto recidivi che riescono a mantenersi in equilibrio per molto tempo, finchè una causa insignificante basta per dar luogo a gravi manifestazioni impulsive.

Proponendo la cura a-tiroidea si attiene al contrasto che si osserva nel carattere dei due malati: producendo un mixedema in un pazzo morale si verrebbe a produrre su di una eccitabilità eccessiva una depressione curativa.

Circa il rapporto fra testicolo e tiroide nota come i mixedematosi congeniti siano infantili e come negli operati subentri una marcata frigidità: si otterrebbe così di non colpire psichicamente come con la castrazione e di togliere il desiderio, non la possibilità sessuale.

Il Vice-Segretario degli Atti
L. PICCHI.

Adunanza pubblica del dì 16 Giugno 1904.

Presiede il Prof. A. LUSTIG, *Presidente.*

Sono presenti i Soci: BANCHI, BUFALINI, BURCI, CACCIA, CELONI, CHIARUGI, DADDI, GIUNTOLI, GUIDI, LEVI, LIVINI, LUSTIG, MERCANTI, POLVERINI, RADAELI, SALAGHI, STORI.

Dott. Emilio Del Greco. — *Lussazione ileo-pubica anteriore del femore.* (Non consegnato il manoscritto).

Prof. E. Burci, — *Voluminoso tumore misto del tratto inguinale del ligamento largo di destra.*

Presento un tumore di forma elissoidale voluminoso, tanto da pesare 3 kili, sviluppatosi nel canale inguinale della donna Ermini Clotilde di anni 25, da Greve, nubile.

Essa se ne accorse 18 mesi fa quando era piccolo quanto un uovo di pollo, e con poche differenze rimase tale per 18 mesi circa. Negli ultimi 5 mesi crebbe rapidamente tanto da raggiungere il volume attuale.

Per quanto voluminoso, la ablazione del tumore non presentò difficoltà. Il ligamento largo nella metà prossimale del suo tragitto nel canale, era libero e situato inferiormente e posteriormente rispetto al tumore. Poi si perdeva in questo, ed alcuni elementi vascolari e nervosi di esso si ritrovavano sparpagliati sulla superficie del tumore che con una parte, (con quella più assottigliata) aderiva con una certa intimità alla parete del sacco dartoico nello spessore della parte alta del gran labbro.

La storia dei tumori del ligamento rotondo comincia colla pubblicazione del *Duplay* nel 1882, per cui è storia recente. *Delbet* e *Héresco* nel 1896 non poterono raccoglierne che 16 casi. Alcuni altri vennero pubblicati successivamente ma in complesso sono pochi, si arriva appena alla trentina, e per lo più la diagnosi non fu fatta che colla operazione specialmente nei casi nei quali il tumore originò dalla porzione addominale del ligamento.

Comunico questo caso perchè è interessante per la rarità di tali processi morbosi — per il volume considerevole del tumore raggiunto e sorpassato soltanto in pochissimi altri casi fin qui pubblicati (*Delbet-Leopold*) — per la struttura sua che dà ragione del decorso.

In varj altri casi è avvenuto come nel mio di osservare che il tumore, dopo essere rimasto lungamente indolente, piccolo, ha preso a crescere rapidamente. Si spiega male questo andamento pensando che non siano avvenuti cambiamenti nella costituzione del tumore. I fatti da me osservati lasciano pensare che tali cambiamenti si siano avverati. La massa del tumore presenta i caratteri istologici di un fibromioma con grande prevalenza di tessuto connettivo. Nella grande maggioranza furono riconosciuti per fibromiomi i tumori del ligamento largo. Di particolare troviamo nel connettivo una dilatazione degli spazi ed anche di cavità linfatiche, uno stato linfangectasico il quale si combina coll'edema linfatico del connettivo stesso. Questi spazi connettivali invece che vuoti, in altre parti del tumore li troviamo pieni di cellule di aspetto epitelioide, di forma irregolare rotondeggiante o poligonale, che a me sembrano il prodotto di una neoformazione endoteliale.

In conclusione (pure riserbandomi di completare con la massima diligenza lo studio istologico del caso) mi sembra di riconoscere nel tumore da me estirpato che una neoformazione endoteliomatosa si sia fatta in un fibromioma del ligamento largo. Questo fatto accertato spiegherebbe, per lo meno nel caso mio, (e chi sa forse se non anche in altri) le ultime fasi del processo morboso.

A. Banchi. — *Sviluppo degli arti addominali del « Bufo vulgaris » innestati in sede anomala.*

Riferisco in breve i risultati da me ottenuti dalle esperienze condotte nel Febbraio-Marzo, dell'anno corrente.

Metodo. — Larve di *Bufo vulgaris*, allo stadio in cui appena era visibile come un leggiero rilievo l'abbozzo dell'arto posteriore, venivano sezionate trasversalmente alla radice della coda, in modo da comprendere tra i due tagli l'abbozzo dell'arto. Dalla fetta sottile così ottenuta veniva isolato ancor meglio l'abbozzo dell'arto pelvico.

Dai pezzi così distaccati e contenenti l'abbozzo di un arto, veniva raschiata via la parete intestinale. Qualche volta lasciavansi i due pezzi uniti per la base.

I pezzi portanti l'abbozzo di un arto pelvico vennero innestati nella regione del dorso di un'altra larva. Le larve così innestate presentarono un rallentamento notevole nello sviluppo. Alcune raggiunsero stadii molto avanzati, e qui presento di essi i due principali esempi, rimettendo al lavoro completo, che uscirà tra breve nell'Archivio Italiano di Anatomia e di Embriologia, l'analisi di tutta la serie degli stadii osservati.

Il 1° caso presentato è la larva N. 28; in questa larva l'innesto comprendeva i due abbozzi dell'arto inferiore, non l'intestino. L'innesto prese radice sulla faccia interna dell'opercolo branchiale, e si sviluppò sporgendo in quella stessa tasca sotto opercolare nella quale sporge,

e si sviluppa, l'abbozzo dell'arto anteriore; ad un certo momento si ruppe l'opercolo, e l'innesto si fece visibile dal di fuori. Lo studio delle sezioni dimostra che, in questo caso, il pezzo innestato è unito al porta-innesto soltanto per un sottile peduncolo di connettivo, il quale è percorso da vasi riunenti i vasi dell'innesto con quelli del porta-innesto.

Il pezzo innestato ha sviluppato i due arti pelvici, che tali si rivelano per i caratteri dello scheletro cartilagineo, per le articolazioni, e per le curvature dell'arto, infine per il numero e la disposizione delle dita. In questo pezzo innestato è sviluppato, insieme coll'arto propriamente detto, anche un pezzo di cintura.

Nell'arto innestato troviamo sviluppati, ed in via di differenziarsi i muscoli, e verso la base dell'arto un abbozzo di un tronco nervoso.

Il caso 2° è il *Bufo vulgaris* del N. 29, il quale ha compiuta la metamorfosi, e presenta nell'ascella di destra un arto innestato. Qui si vede, e meglio si dimostra studiando le sezioni, che in questo soggetto il pezzo innestato comprende l'abbozzo di un arto solo. Il pezzo innestato ha preso connessioni intime col porta-innesto, tanto che, non solo i vasi dei due soggetti si uniscono ma il porta-innesto confonde i suoi muscoli dorsali con quelli della base dell'arto innestato, e di più il nervo dell'arto toracico normale provvede con due rami alla innervazione totale dell'arto innestato.

Nonostante così profonde connessioni, che lo studio di altri soggetti raccolti mi permette di far risalire agli stadii più precoci, l'*abbozzo innestato ha dato origine ad un arto posteriore.*

Il Segretario degli Atti
F. Radaeli.

Domenico Cesare Bartolini, *Responsabile.*

INDICE